

404

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1912

THÈSE

N.
—

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Par Joseph STRÉHAIANO

Ancien externe des Hôpitaux de Toulouse et de Paris

Lauréat de la Faculté de médecine de Toulouse

ACTION DE LA DIGITALINE

SUR LA DURÉE

DE LA CIRCULATION PULMONAIRE

Président : M. ROGER, professeur.

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, PLACE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1912

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen.	M. LANDOUZY.
Professeurs	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Physiologie	CH. RICHET.
Physique médicale	WEISS.
Chimie organique et chimie générale	GAUTIER.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales	ACHARD.
Pathologie médicale	WIDAL.
Pathologie chirurgicale	TEISSIER.
Anatomie pathologique	N...
Histologie	PIERRE MARIE.
Opérations et appareils	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale	HARTMANN.
Thérapeutique	POUCHET.
Hygiène	MARFAN.
Médecine légale	CHANTEMESSE.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	THOINOT.
Pathologie expérimentale et comparée	LETULLE.
	ROGER.
	DEBOVE.
Clinique médicale	LANDOUZY.
	GILBERT.
	CHAUFFARD.
	HUTINEL.
Maladies des enfants	
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	GILBERT BALLET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER.
Clinique des maladies du système nerveux	DEJERINE.
	PIERRE DELBET.
Clinique chirurgicale	QUENU.
	RECLUS.
	SEGOND.
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE.
Clinique des maladies des voies urinaires	N...
	BAR.
	PINARD.
Clinique d'accouchements	RISEMONT DES.
	SAIGNES.
Clinique gynécologique	POZZI.
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON.
Clinique thérapeutique	A. ROBIN.

Agrégés en exercice.

MM.			
BALTHAZARD	DESGREZ	LECÈNE	OMBREDANNE
BERNARD	DUVAL (PIERRE)	LENORMANT	PROUST
BRANCA	GOUGEROT	LEQUEUX	RATHERY
BRINDEAU	GREGOIRE	LERI	RETTERRER.
BROCA (ANDRÉ)	GUENIOT	LÖEPER	RICHAUD
BRUMPT	GUILLAIN	MACAIGNE	ROUSSY
CAMUS	JEANNIN	MAILLARD	ROUVIERE
CARNOT	JOUSSET (ANDRÉ)	MORESTIN	SCHWARTZ
CASTAIGNE	LABBÉ (MANCÉL)	MULON	SICARD
CHEVASSU	LANGLOIS	NICLOUX	TERRIEN
CLAUDE	LAIGNEL-LAVAS	NOBÉCOURT	TIFFENEAU
COUVELAIRE	TINE	OKINCZYC	ZIMMERN

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

LE D^r JEAN STRÉHAIANO

A MA MÈRE

A MES PARENTS ET A MES AMIS

A MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE TOULOUSE

M. le Professeur CAUBET

M. le Professeur E. CESTAN (*in memoriam*)

M. le Professeur AUDRY

M. le Professeur HERRMANN

M. le D^r LAFOSSE

A MES MAÎTRES DES HÔPITAUX DE PARIS

M. le Professeur RAYMOND (*in memoriam*)
stage (1907-1908)

M. le Professeur agrégé POTOCKI
accoucheur des Hôpitaux stage (1908)

M. le Professeur agrégé Pierre DUVAL
externat (1908-1909)

M. le D^r RICHARDIÈRE externat (1909-1910)

M. le D^r CLAISSE externat (1910-1911)

M. le D^r JACQUET externat (1911-1912)

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le Professeur ROGER
Membre de l'Académie de médecine

M. le Professeur agrégé *Langlois*, chet des travaux physiologiques à la Faculté de Médecine, a bien voulu nous inspirer le sujet de ce travail. C'est sous sa haute direction et sous son contrôle continuel, que nos recherches ont été poursuivies. Pour la bienveillance avec laquelle il nous a accueilli dans son laboratoire, pour les nombreuses marques d'intérêt qu'il nous a données, nous le prions de recevoir l'expression de notre profonde reconnaissance.

Nous tenons aussi à adresser nos remerciements à M. le Dr *Garrelon* chef-adjoint des travaux pratiques, à M. *Desbouis* préparateur, interne des hôpitaux qui nous a accordé sa précieuse collaboration, et à M. *Boussagnet*, préparateur.

ACTION DE LA DIGITALINE

SUR LA DURÉE

DE LA CIRCULATION PULMONAIRE

INTRODUCTION

Dans les problèmes qui concernent la circulation du sang, il est d'importance fondamentale de faire l'étude de ces facteurs : pression, d'une part, vitesse et débit d'autre part, qui constituent les principales caractéristiques des phénomènes circulatoires. Le premier de ces facteurs, la pression, est celui qui a été le plus étudié dans les diverses conditions physiologiques, peut-être, comme le fait remarquer Tigerstedt, à cause de la très grande facilité d'obtenir, dans tous les cas, une courbe de pression parfaite.

Et cependant, la courbe de la pression ne peut suffire à nous renseigner complètement et exactement sur l'état réel de la circulation, c'est-à-dire sur la vitesse du cours du sang : la pression est en effet fonction directe de l'énergie du cœur et de la résistance vasculaire, tandis que la vitesse est fonction directe de l'énergie du cœur, mais fonction inverse de la résistance vasculaire.

L'hémodromographie, entre les mains de Chauveau et Lortet, a fourni la preuve expérimentale de ces notions, et définitivement démontré que, contrairement à ce qu'avaient prétendu certains auteurs, la vitesse n'est pas constamment en raison inverse de la pression, que la vitesse doit faire l'objet de mesures directes, et qu'enfin la mesure simultanée de la vitesse et de la pression peut seule nous faire connaître le siège cardiaque ou vasculaire des réactions circulatoires.

L'étude de l'action physiologique de la digitale constitue un cas où cette mesure directe de la vitesse apparaît comme particulièrement nécessaire. On sait en effet que ce médicament est caractérisé par une double action sur l'appareil circulatoire : une action sur le cœur dont il renforce l'énergie systolique, augmente l'expansion diastolique et ralentit les battements, et une action sur les vaisseaux dont il augmente le tonus. L'action sur la petite circulation est moins évidente et a donné lieu à de nombreuses discussions. Certains auteurs ont en effet attribué à la digitale une action quasi nulle (*H. C. Wood*, 1902), ou même dépressive (*Heger, Bayet*, 1892), sur la circulation pulmonaire. On tend plutôt à admettre aujourd'hui, à la suite de *Paldbrock* (1890), *Bradford et Dean* (1894), *François Franck* (1894), *Mellin* (1904), *Plumier* (1905), que la digitale détermine une élévation de pression dans l'artère pulmonaire, d'ailleurs beaucoup moins marquée que l'élévation de pression aortique. Les expériences des *Plumier* démontrent en outre, que la digitaline, en plus de l'action cardio-tonique, est douée d'une action vaso-constrictive

pulmonaire directe des plus nettes. L'augmentation de la pression pulmonaire serait donc tout-à-fait comparable, quant à son mécanisme, à l'augmentation de la pression aortique, et il n'y aurait entre les deux phénomènes qu'une différence de grandeur peut être explicable par la différence entre la musculature des deux ventricules.

Le rappel de ces quelques notions nous a paru indispensable pour montrer la nécessité qui s'imposait de faire des mesures directes de vitesse et de débit : c'est en effet le seul moyen que nous ayons d'élucider laquelle des deux actions cardio-tonique, ou vaso-constrictive l'emporte, en fin de compte, et caractérise le mieux le médicament, et de savoir si d'une part la dose de la substance, d'autre part les conditions du sujet, ne jouent pas un rôle dans la prédominance de l'une ou de l'autre de ces actions.

Tel est le problème auquel nous cherchons dans ce travail à apporter, non une solution absolue, mais peut-être quelque éclaircissement, en utilisant les travaux déjà parus sur cette question et les expériences que nous avons pu réaliser dans le laboratoire de M. le professeur agrégé Langlois.

Les procédés qui s'offrent à nous pour effectuer des mesures de vitesse et de débit sont divers. On peut dans une certaine mesure se faire une idée du débit sanguin en plaçant une canule dans le bout périphérique d'une veine sectionnée et en mesurant l'écoulement et ses variations ; l'imperfection d'une pareille méthode est évidente. Un appareil des plus simples, mais éga-

lement assez imparfait, est celui que fit construire en 1850 *Volkman* qui l'appela *hémodromomètre* :

C'est un long tube de verre coudé en U ; on mesure simplement le temps que le sang met à le remplir. Le *stromuhr*, imaginé un peu plus tard par Ludwig, constitue un appareil beaucoup plus parfait. Ces instruments mesurent directement le débit d'un vaisseau déterminé. D'autres nous donnent une idée de la rapidité du courant sanguin également en un point donné, et surtout de ses variations : ce sont l'*hémotachomètre* de *Vierordt* (1858), et l'hémodromographe qui a permis à *Chauveau* (1860) d'inscrire sur des tracés précis toutes les oscillations de la vitesse.

Mais à côté des procédés précédents qui mesurent le débit ou la vitesse en un point déterminé, il est une autre méthode qui consiste à mesurer le temps que met le sang pour passer d'un point donné à un autre point donné de l'appareil circulatoire. Cette méthode est due à *Ed. Hering*, de Stuttgart (1). *Hering*, dans le but de mesurer la durée totale de la circulation, injectait dans le bout central de la jugulaire d'un cheval une solution de ferrocyanure de potassium (4 gr. dissous dans 30 gr. d'eau) ; puis sur le sérum des échantillons de sang recueillis à des intervalles de 5 secondes par le bout périphérique du même vaisseau ou du vaisseau symétrique, il notait le moment où apparaissait la substance

1. *Hering*. Versuche, die Schnelligkeit des Blutlaufs und der Absonderung zu bestimmen. Zeitschr. für Physiol. 1829, 1833.

Hering. Vers. über einige Momente, die auf die Schnelligkeit des Blutlaufs Einfluss haben. Archiv. für physiol. Heilkunde 1853.

injectée qui donne avec le perchlorure de fer la réaction caractéristique du bleu de Prusse.

Il trouve ainsi 25 à 30 secondes comme durée totale de la circulation. *Volkman* (1) avait objecté que l'écoulement du sang par un vaisseau ouvert pouvait accélérer le cours du sang. *Hering* montre que cette influence est insignifiante ; le temps reste le même que la jugulaire soit ouverte au moment de l'injection ou seulement 25 secondes après.

Cette méthode, dans sa forme originelle était on le voit assez grossière. De nombreux auteurs cherchèrent ensuite à la perfectionner. *Vierordt* (1855) adapta au vaisseau qui doit fournir le sang d'épreuve, une canule par laquelle le sang s'écoule, à partir du moment de l'injection, d'une manière continue dans une série de 81 petits entonnoirs carrés fixés autour d'un disque horizontal animé d'un mouvement circulaire uniforme qui lui fait faire un tour complet en 50 secondes. Chaque échantillon de sang était ainsi séparé par un intervalle de 0 s. 6. Plus simplement, *Hermann* recueille le sang qui s'écoule sur une feuille de buvard fixée sur le cylindre horizontal de l'appareil enregistreur, tournant d'une vitesse uniforme et connue. Le papier est détaché, séché et découpé en languettes qui correspondent à une fraction de temps. Chaque languette est soumise à l'ébullition et la décoction est essayée au perchlorure de fer. *Hermann* substitue le ferrocyanure de sodium au ferrocyanure de potassium pour éviter l'action du potassium sur le cœur.

1. *Volkman*. *Hämodynamik*, 254.

Meyer emploie comme substance indicatrice du sang contenant de la méthémoglobine, facile à reconnaître par son spectre d'absorption ; une canule spéciale intercalée sur le trajet de la veine permet l'examen spectroscopique direct du sang circulant dans le vaisseau.

Wolff, au moyen de la méthode de Hermann a trouvé 5 s. 5 chez le lapin comme durée totale de la circulation.

Jolyet le premier en 1880 a appliqué la méthode de Hering à la détermination de la durée relative de la circulation pulmonaire et de la grande circulation. Le ferrocyanure de potassium ou un sel de lithium injecté dans le cœur droit chez le chien apparut dans le cœur gauche au bout de 6 secondes tandis que, chez le même animal, la durée totale de la circulation était de 24 s.

Mais malgré les perfectionnements apportés à la méthode de E. Hering il restait impossible ou à peu près de faire des recherches comparatives et d'étudier les variations de la vitesse du sang sous diverses influences. *Poiseuille* avait bien déjà étudié l'influence de l'acétate et du nitrate de potasse sur la durée de la circulation et avait observé un raccourcissement sous l'influence de ces substances, un allongement au contraire avec l'alcool. *Læwy* de même avait constaté qu'un changement dans la pression extérieure entre 400 et 200 mm. Hg n'a pas d'influence sur la durée totale de la circulation. Mais on ne pouvait aller très loin dans cette voie, ni instituer des recherches très précises. C'est qu'en effet, on ne peut faire par cette méthode qu'une seule lecture par expérience. Tout au plus pourrait-on, ainsi que l'a

proposé R. Heinz, en injectant des substances différentes, faire un très petit nombre de lectures.

Aussi le perfectionnement apporté par *Stewart* (1) a-t-il été une véritable rénovation du procédé de *Hering* qui est devenu de ce fait une méthode de recherches vraiment pratique. Cet auteur utilise comme substance indicatrice un électrolyte sans action sur l'appareil circulatoire, tel que le chlorure de sodium, qu'il injecte en solution concentrée au point de départ, et qu'il décele au point d'arrivée, non par une réaction chimique, mais en utilisant la diminution brusque de la résistivité électrique du sang. A cet effet il dispose sur le vaisseau qu'il se propose d'explorer deux électrodes impolarisables. Ces électrodes sont d'autre part en communication avec une des branches d'un pont de *Wheatstone*. La résistance du segment de vaisseau ainsi compris entre les électrodes est extrêmement grande. Les résistances des deux branches du pont de *Wheatstone* sont équilibrées de façon qu'il ne passe pas de courant par le galvanomètre quand on ferme le circuit sur un élément *Daniell*. Le plus léger changement dans la résistance électrique du sang entre les deux électrodes s'accuse immédiatement par une déviation du galvanomètre. Le miroir ne tarde pas à revenir à sa position initiale : on peut dès lors faire une autre injection d'eau salée et une autre lecture. Le nombre de lectures que l'on peut ainsi faire au cours d'une même expérience est pour ainsi dire illimité.

1. STEWART. Researches on the circulation time in organs and on the influences which affect it. *Journal of Physiology*, 1894, vol. XV.

Nous ne faisons que signaler ici le principe de la méthode de Stewart. Nous décrirons plus loin les détails de la technique de MM. Langlois et Desbouis que nous avons suivie, et qui diffère sur quelques points de celle de Stewart. Il nous reste cependant à examiner, pour terminer ces préliminaires, certaines objections et certaines critiques qui ont été faites au principe même de la méthode de Hering-Stewart.

Déjà Vierordt avait remarqué que la vitesse obtenue par la méthode de Hering est une vitesse maxima, et non une vitesse moyenne, parce que, d'une part, les particules qui suivent l'axe du vaisseau sont animées d'une vitesse plus grande que celles qui frottent contre les parois, et ensuite parce que le sang parcourt certains circuits peu étendus, par exemple le cycle des coronaires, bien plus vite que les réseaux capillaires éloignés, tels que ceux des extrémités des membres. Vierordt admettait que le cinquième de la masse du sang environ est animé d'une vitesse plus faible de $\frac{2}{5}$ que celle trouvée directement et il faisait une correction sur cette base.

Smith a objecté que le ferrocyanure pouvait diffuser dans le sang plus vite que les globules, et de fait, en injectant du sang d'oiseau dilué, facile à reconnaître à la forme elliptique des globules, il trouve des durées sensiblement plus longues que les auteurs précédents, et plus longues encore en se servant comme indicateur du carmin en suspension.

Von Kries fait remarquer que la correction de Vierordt est tout à fait arbitraire, la vitesse moyenne pouvant

tantôt approcher des chiffres trouvés par Vierordt, tantôt en être très éloignée ; de plus les variations de cette vitesse maxima ne sont pas nécessairement parallèles aux variations de la vitesse moyenne, c'est à dire du débit moyen. La lecture d'un temps plus court pourra être due, par exemple, au fait qu'un seul réseau vasculaire aura présenté des variations qui favorisent le passage du sang, le reste pouvant présenter des conditions précisément inverses, et le débit moyen étant en somme diminué.

Ces critiques fort justes, sur lesquelles a encore insisté *Tigerstedt*, sont au point de vue spécial de notre travail d'importance très inégale : la dernière que nous venons de citer nous paraît seule à retenir, car il importe peu dans des recherches comparatives que les chiffres aient une valeur absolue plus ou moins exacte, ce qui nous intéresse ce sont les *variations* de cette valeur. Or il faut reconnaître que, même à ce point de vue, dans tous les cas du moins où plusieurs voies circulatoires sont possibles entre les deux points considérés, c'est-à-dire dans la plupart des recherches qui ont porté sur la grande circulation, les mesures ne présentent pas une grande précision ; mais il n'en est pas de même quand un seul réseau capillaire, et qui ne peut être évité, s'interpose entre le point d'injection de la solution et les électrodes : c'est le cas quand le premier se trouve sur un gros tronc veineux, les secondes sur une artère ; le sang doit alors nécessairement traverser le réseau pulmonaire. En fait, comme le fait remarquer *Stewart*, le temps de circulation d'une région contenant des capil-

laire généraux est généralement beaucoup plus variable que celui de la circulation pulmonaire, qui au contraire présente, dans les mêmes conditions expérimentales, une remarquable constance. De plus, dans ce même cas, la déviation galvanométrique est extrêmement nette et brusque, ce qui semble prouver que le temps de circulation à travers les différentes parties du poumon est sensiblement le même. ●

Pour toutes ces raisons, nos recherches de durée de circulation par la méthode de Stewart ont été faites exclusivement sur la circulation pulmonaire. Nous y avons ajouté deux expériences sur le débit de l'artère carotide faites au moyen d'un très simple hemodromomètre.

Ajoutons enfin que, si l'on recherchait par la méthode de Stewart la valeur exacte de la durée de la petite circulation, en faisant l'injection salée dans une veine et plaçant les électrodes sur une artère, une légère correction s'imposerait: le trajet de la canule veineuse au cœur droit, du ventricule gauche aux électrodes, doit être en effet retranché. Les données de Stewart nous eussent permis de faire facilement cette correction d'ailleurs très faible. Mais comme cet excès reste invariable dans chaque expérience, et comme nos chiffres n'ont d'intérêt qu'au point de vue des variations du temps de circulation, il nous a paru inutile de faire cette correction.

\

I. — HISTORIQUE

Le premier auteur qui s'est préoccupé de l'action de la digitale sur la vitesse de la circulation a été *Kramnik* de Moscou (1) Ses expériences ont été faites au moyen du stromuhr ; il conclut que, à doses faibles 0,5-0,35 la digitale détermine une accélération du courant sanguin ; au contraire des doses plus fortes déterminent un ralentissement du courant.

Longtemps après *Kramnik*, en 1891, *Hemmeter* (2) étudie de nouveau la même question, toujours au moyen du stromuhr. L'instrument était placé dans la carotide. La préparation digitalique employée était la teinture de digitale sous forme d'une solution à 10 % dans du sang défibriné, et l'infusion de digitale en solution à 25 % dans du sang défibriné. On utilisa aussi une solution de digitaline au taux de 3 milligrammes pour 100 grammes de sang défibriné. Voici les chiffres que l'auteur a obtenus :

Le débit (nombre de centimètres cubes par seconde)

1. *Kramnik*. Moskauer pharmakologische Arbeiten, analysé in Virchow-Hirschs Jahresbericht 1876, II, 433.

2. *Hemmeter*. Medical Record 1891, XL, p. 292.

de l'artère examinée (carotide, diamètre de la canule 1 mm. 61) était :

Avant l'injection de digitale 0,33, 0,22, 0,28, 0,33, 0,25, 0,33, soit en moyenne 0,29.

Calculant la rapidité du courant sanguin en millimètres par seconde, Hemmeter donne les chiffres suivants :

Avant l'injection 188-125-161-188-141-188 soit en moyenne 165, 16.

Après l'injection 120-84-72-120-116-80, soit en moyenne 98, 60.

Hemmeter explique ces résultats par l'action vasoconstrictive bien connue de la digitale, et aussi par la propriété qu'il attribue à la digitale de diminuer le travail du cœur.

Notons encore que dans le même travail Hemmeter a expérimenté l'ergotine qui lui a donné un ralentissement beaucoup plus net encore du courant sanguin (qui cadre bien avec ce que l'on sait des propriétés vasoconstrictives de cette substance), et l'alcool éthylique, qui déterminerait au contraire une accélération très marquée du courant sanguin.

Gottlieb et Magnus (1) ont entrepris une série d'expériences dans le but d'élucider l'action des corps de la série digitalique sur les vaisseaux. Quoiqu'ils se soient placés par conséquent à un point de vue un peu différent de celui qui nous a guidés, le travail de ces auteurs, étant donné la technique employée, peut également servir à notre étude.

1. *Gottlieb et Magnus*. Über die Gefässwirkung der Körper der Digitalis gruppe. Arch. für exper. Pathol. und Pharmakologie 1901. XLII, p. 163.

Gottlieb et Magnus se sont servis dans leurs recherches partie du procédé qui consiste à mesurer la vitesse d'écoulement hors des vaisseaux d'un animal vivant, partie du procédé pléthysmographique. Dans le premier procédé on place une canule sur le bout périphérique d'une veine intestinale ou splénique, pour l'étude de la circulation viscérale, d'une veine fémorale, pour la circulation des membres. Le débit peut s'inscrire automatiquement sur un cylindre au moyen d'une technique que nous ne pouvons décrire. Pour les études pléthysmographiques, les auteurs ont employé le pléthysmographe à air Schæfer.

Toutes ces recherches ont été faites sur des chiens qui recevaient une injection sous cutanée de 6 miligrammes par kilogramme de chlorhydrate de morphine. Pour les recherches pléthysmographiques les chiens étaient curarisés. Dans tous les cas pour exclure l'action des digitaliques sur la fréquence du cœur, qui pourrait masquer l'action hypertensive à son début, on pratique une injection d'atropine intra-veineuse de 1 milligramme par kilogramme.

Avec la strophanthine (strophanthine Böhringer), une injection intra-veineuse de 1 à 2 milligrammes par kilogramme d'animal détermine une forte élévation de pression qui peut atteindre le double de la normale et dépasser 300 mm. Hg. Les pulsations sont fortes et régulières, non ralenties, puis survient le stade irrégulier pendant lequel la pression reste encore haute jusqu'à l'arrêt du cœur, le flotteur du manomètre tombe alors à l'abscisse.

Si l'on observe l'écoulement veineux — l'injection

de strophantine ne doit être faite que quand il est devenu très régulier — on constate, en même temps que monte la pression, que les gouttes de la veine mésentérique ou splénique tombent plus lentement. Au contraire le débit de la veine fémorale, dès le début de l'augmentation de pression, augmente manifestement et parfois d'une manière si évidente que le sang, dans beaucoup de cas, ne coule plus goutte à goutte, mais en jet. Dans quelques cas il n'y eut pas de ralentissement du débit sanguin de la rate ou de l'intestin, mais jamais accélération malgré la forte pression, et ces derniers cas ne prouvent pas moins que les premiers une forte vaso-constriction splanchnique.

Mêmes résultats par la pléthysmographie. Les courbes pléthysmographiques de la rate comme de l'intestin tombent rapidement avec l'élévation de pression, pendant que celle du membre s'élève fortement. Celle du rein s'abaisse de même rapidement avec l'élévation de pression. Bradford et Rose avaient déjà pu par cette méthode pléthysmographique obtenir, avec la digitaline, une vaso-constriction rénale d'une demi-heure.

Avec d'autres substances de la série (Digitalinum verum, Convallamarinine, Strophantine Thoms) les résultats sont absolument identiques. En particulier, après une injection de 0 gr.04 de Digitalinum verum, la pression s'élève de 18 à 25 mm. Hg. ; le nombre de gouttes qui s'écoule de la veine fémorale, de 32 gouttes en dix secondes, s'élève à 150 gouttes et plus. Dans les recherches pléthysmographiques on voit la rate fortement rétractée, la patte au contraire dilatée. Donc vaso-

constriction viscérale qui chasse le sang vers la périphérie où l'on constate une dilatation des vaisseaux et une augmentation du flux sanguin.

Les auteurs font remarquer que ce schème de la répartition du sang sous l'action de la digitale se superpose à celui de la répartition de la chaleur dans les mêmes conditions étudié par *Ackermann* en 1873 : en même temps que se produit la hausse de pression, la température de la veine cave inférieure baisse de 0°3 à 0°6 C. pour remonter de nouveau quand la pression est redevenue très basse ; la température superficielle entre les orteils monte par contre de 0°55 C. *Ackermann* avait déjà conclu de ces recherches à une accélération dans les parties périphériques, à une constriction des réseaux artériels profonds.

La digitoxine se montre cependant un peu différente des corps précédents. L'élévation de pression s'accompagne non seulement d'une vaso-constriction des organes abdominaux mais aussi de la périphérie. Dans une recherche sur un chien, de 18 kilogrammes, par exemple, après une injection de 0 gr. 1 de digitoxine, la pression s'élève de 130 à 215 mm. Hg. ; en même temps la vitesse d'écoulement de la veine fémorale, comme de la veine intestinale, diminuent et tombent par moments jusqu'à la moitié de leur valeur initiale. De même, dans les expériences pléthysmographiques, on voit descendre les courbes aussi bien du rein que des membres pendant l'élévation de la pression (12 mgr. de digitoxine pour un chien de 9 kilogr.). Parfois pas d'augmentation du volume des membres qui reste constant ;

ce qui, étant donné la forte pression, est aussi en faveur d'une vaso-constriction. Donc, avec la digitoxine, vaso-constriction généralisée.

Quant au mécanisme de cette vaso-dilatation périphérique qui caractérise les digitaliques autres que la digitoxine, il est double, en partie purement mécanique, le sang étant chassé vers les réseaux superficiels par l'énergique vaso-constriction viscérale, en partie aussi d'origine nerveuse, non par action directe du poison sur les centres vaso-moteurs, mais par un réflexe dont le point de départ est l'élévation de la pression dans le système splanchnique.

Il n'y a cependant pas entre la digitoxine et les autres digitaliques une opposition essentielle. Il est facile de mettre en évidence, même chez ces derniers, l'action vaso-constrictive périphérique directe, et par contre, la digitoxine a pu parfois provoquer une vaso-dilatation périphérique. Le pouvoir vaso-constricteur direct de la digitoxine est seulement plus énergique.

Au point de vue qui intéresse particulièrement notre sujet, de la vitesse du courant sanguin, voici la conclusion que les auteurs tirent de leurs expériences ; il est commun à tous les corps digitaliques que : 1° par la hausse de pression, qui conduit à une augmentation de la pente de pression, et 2° par le resserrement du lit du courant, ils déterminent une forte accélération du courant sanguin.

Les auteurs se demandent en terminant si de petites doses et agissant lentement, comme celles qui sont employées en clinique, produiraient les mêmes résultats.

Nous devons encore citer le travail publié en 1908, de *Carl Tigerstedt* (1). Le but de ces recherches est d'établir par quel mécanisme est produite l'augmentation de la pression sous l'action de la digitale : vaso-constriction ou augmentation de l'énergie du cœur.

C. Tigerstedt utilise dans ses recherches un stromuhr d'après R. Tigerstedt, d'une capacité de 10 cmc. 4 ; et ce qui constitue, à notre point de vue, l'intérêt de cette étude, c'est que, l'appareil ayant été placé sur l'aorte ascendante, il nous donne bien une idée exacte de l'effet total des substances étudiées sur la vitesse du courant sanguin.

L'animal (lapin) était endormi par l'éther, une canule est introduite dans la veine jugulaire, une autre dans la trachée ; puis on injecte par la canule jugulaire 2 à 4 centimètres cubes d'une solution à 0,1 % de curare ; et quand apparaissent les premières convulsions après l'injection, la canule trachéale est mise en communication avec un appareil de Ludwig pour la respiration artificielle, dans la continuité duquel est intercalé un flacon d'éther pour l'entretien de la narcose. On ouvre alors la paroi thoracique antérieure, le sternum est fendu sur la ligne médiane ; le sac péricardique est ouvert et les bords libres en sont fixés au reste de la paroi thoracique. L'aorte ascendante est libérée dans toute sa hauteur, et dans la jugulaire sont injectés, en solution

1. Carl Tigerstedt. *Zur Kenntniss der Einwirkung von Digitalis und Strophantus auf den Kreislauf*, Skand. Arch. 1907, XX, p. 115.

dans 20 centimètres cubes d'eau salée, 0 gr. 010 d'hirudinine. Quelques deux minutes plus tard, l'artère pulmonaire est pincée et ainsi la circulation arrêtée momentanément. Après que le cœur gauche s'est vidé, l'aorte est fendue transversalement, des canules fixées dans ses bouts et reliées au stromuhr. La pression artérielle est prise en aval du stromuhr par un manomètre à mercure. Les substances à étudier sont injectées dans la veine jugulaire sous forme de digitalinum au 1/500 et de teinture de strophantus au 1/10.

Les doses employées étaient les suivantes : chaque injection était de 0 cmc. 5 à 2 centimètres cubes de digitalinum. Chaque animal recevait généralement plusieurs injections au cours d'une même expérience, soit de 2 à 5 ; la dose par expérience varie de 2 à 7 centimètres cubes, soit de 4 à 14 milligrammes. Les animaux expérimentés étaient des lapins d'un poids de 1.500 à 2.000 grammes.

Les expériences sur la digitale sont au nombre de 10 ; 10 autres concernent le strophantus ; nous ne pouvons donner ici le détail de chacune des expériences ; mais voici les résultats que donne l'ensemble des recherches.

La pression. — Après l'injection de digitaline (et de même après le strophantus) la pression augmente, parfois brusquement, en général lentement, et la grandeur de cette augmentation est variable. En général la pression continue à monter à chaque nouvelle injection, mais cette augmentation est souvent de courte durée, et parfois elle est suivie d'une prompte chute de la pression.

Le débit. — Dans quelques expériences, on ne constate aucune augmentation du débit immédiatement après l'injection ; au contraire il diminue, soit aussitôt, soit après s'être quelque temps maintenu à sa valeur initiale. Les doses employées dans ces cas n'étaient pas plus fortes que dans ceux où il apparut une très nette augmentation du débit.

Dans d'autres recherches, il survient une augmentation du débit ; mais elle est assez faible, passagère, et paraît déterminée par la masse même du liquide injecté.

Dans une troisième série d'expériences, nous trouvons par contre une manifeste et durable augmentation du débit, qui est telle qu'elle ne peut être expliquée par la quantité du liquide injecté en elle-même ; mais même dans les expériences de ce troisième groupe, il arrive généralement que le débit commence à diminuer à un moment où la pression continue encore à monter ; dès lors les deux courbes de la pression et du débit courent dans des directions opposées, l'une vers le haut, l'autre vers le bas, jusqu'à ce que le cœur venant enfin à fléchir, toutes deux descendent plus ou moins brusquement.

La différence entre ces divers groupes ne saurait dépendre, dit l'auteur, de différences dans les doses.

Cherchant alors à élucider, à l'aide de ces données, quelle est la vraie cause de l'augmentation de pression, tant par la digitaline que par le strophantus, l'auteur les interprète de la façon suivante :

Dans les recherches où apparaît une augmentation de débit, celle-ci doit naturellement amener une élévation

de pression. Cependant il n'est pas rare que cette augmentation du débit soit absente ou très faible en grandeur et en durée, et de plus elle ne coïncide pas avec l'augmentation maxima de la pression. Au contraire nous voyons souvent que la pression maxima apparaît à un moment où le débit est déjà devenu relativement petit. L'élévation de pression ne peut par conséquent être mise uniquement au compte de l'augmentation du débit et l'on est forcé d'en chercher la cause dans la vaso-constriction déterminée par la digitaline ou le strophantus.

Dans deux expériences cependant l'augmentation se maintient plus longtemps; il est bien possible que l'augmentation de pression, d'ailleurs assez peu marquée, soit essentiellement conditionnée par l'augmentation du débit. Mais même dans ces expériences il survient finalement une diminution manifeste du débit, et en même temps la pression monte à une valeur beaucoup plus haute qu'auparavant, ou bien elle se maintient à la valeur qu'elle a atteinte. Ici donc pour une raison quelconque la vaso-constriction est survenue beaucoup plus tardivement et il ressort manifestement de ces recherches, combien peu l'augmentation du débit et combien au contraire la vaso-constriction est importante dans l'augmentation de la pression.

Enfin, dans l'une des expériences avec la digitale, la pression et le débit marchent parallèlement, en gros, d'un bout à l'autre de l'expérience. Dans ce cas, le mécanisme régulateur du calibre des vaisseaux a vraisemblablement fait défaut pour une raison quelconque, et

l'augmentation de pression est bien exclusivement déterminée par l'augmentation du débit.

Carl Tigerstedt termine son travail par les conclusions suivantes :

L'augmentation de pression déterminée par la digitale et le strophantus est essentiellement due à la vasoconstriction. Le rôle que joue à ce point de vue le débit est moindre et se restreint en général au premier temps qui suit l'injection, avant que la pression ait encore atteint son maximum. Il n'y a d'ailleurs aucune différence entre la digitale et le strophantus à ce point de vue.

R. Tigerstedt(1), relatant les expériences de C. Tigerstedt, recherche ce que devient dans ces cas le rapport de la pression au débit, rapport qui, ainsi que le fait remarquer Hürthle, nous donne une idée des variations de la résistance relative des vaisseaux. Même dans les cas où il y avait augmentation du débit, la résistance relative était notablement augmentée, atteignant jusqu'au double de la valeur initiale, et cette augmentation joue par conséquent un rôle important dans l'élévation de la pression.

Il est possible, ajoute R. Tigerstedt, que, en employant des doses plus faibles que dans les expériences précédentes, on puisse obtenir une action plus exclusivement cardiaque du médicament. Toutefois, une augmentation considérable de la pression laisse supposer la participation d'une forte résistance vasculaire.

1. R. Tigerstedt, Der arterielle Blutdruck. *Ergebnisse der Physiologie*, 1907.

Il est d'ailleurs une expérience de C. Tigerstedt, dont nous avons déjà parlé, où l'activité du cœur est seule en jeu (quoique les doses n'aient pas été dans ce cas plus faibles que dans les autres, soit 3 fois 1 centimètre cube, 2 fois 2 centimètres cubes de solution digitalique). Dans cette expérience la résistance vasculaire oscille entre 1,41 à 1,62.

Toutes les expériences que nous venons de relater constituent en somme des mesures de débit. Les recherches instituées par *Ch. Wallis Edmunds* (1) ont au contraire été faites d'après la méthode de Stewart. Son travail, antérieur à la publication des résultats de C. Tigerstedt, a pour but d'étudier et de comparer entre elles, au point de vue de leur action sur la vitesse de la circulation, la digitale, la strophantine et l'adrénaline. Sans rappeler à nouveau la méthode de Stewart, nous devons donner avec quelques détails la technique employée par Ch. W. Edmunds.

Après que l'animal (chien ou lapin) a été anesthésié, une canule est fixée sur le vaisseau à partir duquel on désire compter le temps de circulation. Un autre vaisseau, où on désire placer les électrodes en connexion avec le galvanomètre, est ensuite disséqué et dégagé des tissus environnants sur une longueur de deux ou trois centimètres suivant la région.

L'auteur utilise des électrodes impolarisables formées

1. *Ch. W. Edmunds*. The influence of digitalis, strophantus and adrenalin upon the velocity of the blood current. *American Journal of physiology*. Vol. XVIII, 1906.

par un mélange de kaolin et de sulfate de zinc dans un tube de verre qui peut être étiré en un crochet muni d'une ouverture au niveau de laquelle le vaisseau peut entrer en contact avec le kaolin. Les électrodes sont fixées à environ un centimètre de distance, cette distance variant d'ailleurs suivant la situation du vaisseau et la longueur isolée.

Le vaisseau est ensuite isolé des tissus environnants au moyen d'une mince bande de caoutchouc, à moins que, comme cela put être fait dans quelques cas, les tissus environnants ne soient écartés de tout contact avec les électrodes.

Les extrémités de zinc qui reposent dans la solution de sulfate de zinc des électrodes sont mises en circuit avec un pont de Wheatstone, une boîte de résistance et un galvanomètre de d'Arsonval.

La résistance dans les bras du pont était dans la plupart des expériences dans la proportion de 100 à 1.000, bien que dans quelques cas elle fût de 1.000 : 1.000.

Le galvanomètre était disposé de façon à renvoyer un faisceau de lumière sur une échelle placée à environ deux pieds de l'instrument, de sorte que la déflexion était visible pour un assistant qui au moment de l'injection ferme la clef d'un signal électrique qui inscrit sur le tracé directement au-dessous de la courbe de la pression. L'auteur insiste sur la nécessité de prendre la pression sanguine et la fréquence du cœur dont la connaissance est indispensable pour l'interprétation des phénomènes.

L'anesthésie était obtenue chez le lapin au moyen de

la paralaldéhyde administrée par voie gastrique à raison de 1 à 7 par kilogramme. Les chiens étaient anesthésiés au moyen de morphine et chlorétoxe; on injecte sous la peau environ trois ou quatre heures avant l'opération 9 gr. 20 de morphine, et 2 à 4 grammes de chlorétoxe dissous dans quelques centimètres cubes d'alcool sont donnés par voie gastrique au moment de l'opération; d'après l'auteur ces anesthésiques auraient très peu d'effet sur la circulation.

De grandes précautions doivent être prises pour le maintien de la température des animaux aux environs de 38-39° C (table chauffante à eau, serviettes recouvrant le corps de l'animal).

La solution saline utilisée est peut-être, dit l'auteur, le point le plus important de la manipulation. En premier lieu, il faut l'injecter à une température aussi constante que possible, donc la maintenir aux environs de 39° C, une différence de 1° détermine une modification du temps de circulation.

La concentration de la solution variait suivant les animaux: l'auteur utilisait la concentration juste suffisante pour déterminer une déflexion du galvanomètre. Pour un lapin de taille moyenne (2.500 gr.) il suffisait de 2 centimètres cubes d'une solution à 2,5 %, pourvu qu'elle n'ait à traverser qu'une seule série de capillaires pour atteindre les électrodes. Pour un lapin plus gros (3.500 gr.) on se servait d'une solution à 4 ou 5 %. Des solutions plus concentrées amenaient de petits mouvements convulsifs et des troubles respiratoires. Chez le chien il fallait des solutions plus fortes, soit 4 centi-

mètres cubes d'une solution à 10 %, pour un animal de petite taille, tandis que pour un plus grand chien, de 15 à 20 kilogrammes, il était nécessaire d'injecter 4 centimètres cubes d'une solution à 20 %.

Il est nécessaire de prendre trois mesures différentes de la rapidité du courant sanguin : une pour la circulation pulmonaire qui donne l'effet total de la drogue envisagée, et deux pour la grande circulation, savoir dans le territoire splanchnique et dans les vaisseaux périphériques proprement dits. La nécessité de ces deux mesures provient de ce que la résistance vasculaire dans ces deux territoires peut être altérée en sens opposé sous des influences vaso-motrices, de sorte que la rapidité du courant sanguin peut être affecté différemment dans les diverses parties du système vasculaire.

Le temps de la circulation pulmonaire est mesuré, dans toutes les expériences, d'une veine jugulaire, où est injectée la solution salée, à une artère carotide, où sont placées les électrodes. On obtient donc ainsi, comme l'a fait remarquer Stewart, un temps légèrement supérieur (de 0 s. 35 environ d'après ses évaluations) à la durée réelle de la circulation pulmonaire. Mais dans les présentes recherches, ce petit excès n'a pas d'importance, puisqu'il est le même dans les expériences avec le médicament et dans les expériences de contrôle.

L'auteur a mesuré également la durée de la circulation splanchnique. L'injection était faite chez le lapin dans la carotide gauche, les électrodes étant placées dans la veine mésentérique supérieure que l'on découvrait par une incision longitudinale faite à 2 centimètres à

droite de la ligne médiane, les intestins étant rejetés à gauche ; l'absence de collatérales sur une longueur de 2 centimètres environ facilite l'isolement du vaisseau. Chez le chien, au contraire, la disposition anatomique ne permet pas de se servir utilement de la veine mésentérique ni de ses branches pour y placer les électrodes impolarisables.

La mesure de la durée de la circulation périphérique fut faite, chez le lapin, de l'artère carotide gauche, où était injectée la solution salée, à la veine cave inférieure isolée sur une longueur de 2 centimètres environ aussi près que possible de son origine. Chez le chien, le point le plus favorable pour la mesure de la circulation périphérique fut de la carotide externe à la veine fémorale juste au-dessous du ligament de Poupert. L'auteur a eu soin de faire les injections avec une force modérée et autant que possible uniforme, afin d'atténuer le plus possible cette cause d'erreur importante : la force avec laquelle est poussée l'injection s'ajoutant à la force du cœur. L'auteur a préféré agir ainsi que faire l'injection dans une veine, seul moyen d'écarter tout à fait cette cause d'erreur ; mais alors la circulation pulmonaire est incluse dans le trajet et ses modifications peuvent masquer complètement — ainsi que l'ont montré quelques expériences — les réactions des réseaux périphériques ou splanchniques.

Relatons tout de suite les expériences sur la digitale et la digitaline (1) :

1. L'auteur a utilisé la *digitaléin* de Merck et l'extrait fluide de digitale (pharmacopée des États-Unis).

Durée de la circulation pulmonaire. Chez un lapin, avant l'injection de digitale, la durée est de 2 s. $\frac{3}{5}$, la fréquence du cœur de 240 à la minute, la pression de 74 mm. Hg.

Après injection dans la jugulaire de 2 m. fl. extr. digitalis la durée devient 2. s. $\frac{2}{5}$, la fréquence de 225-255, la pression de 74-78.

Nouvelle injection (même dose) durée : 2 s. $\frac{3}{5}$, fréquence 255, pression 74-76.

Effet en somme peu marqué. Dans une première phase il y a accélération, dans une deuxième un ralentissement qui se réduit ici à un retour à la normale.

Ce résultat est confirmé par l'expérience suivante faite sur un chien. Avant l'injection la durée de circulation pulmonaire est de 5 s. $\frac{3}{5}$, la fréquence du cœur de 155 à la minute, la pression de 80.

Après l'injection de *digitaleïn*, le temps de circulation devient : 4 s. $\frac{1}{5}$ à 5 s. $\frac{1}{5}$, la fréquence est de 150 à 160, la pression a augmenté et est de 90 à 96 mm. Hg.

Dans cette expérience les doses de *digitaleïn* ne sont pas indiquées.

La circulation périphérique présente des modifications analogues, témoin l'expérience suivante faite sur un lapin :

Avant l'injection, le temps de circulation était de 2 s. $\frac{4}{5}$, la fréquence de 300, la pression de 46.

Après l'injection de 0 cc. 1 d'extrait fluide de digitale dans la jugulaire, on note les durées de circulation suivantes : 2 s. $\frac{1}{5}$, 2 s. $\frac{2}{5}$ et 2 s. $\frac{1}{5}$, la fréquence est en moyenne de 285, la pression de 54-52.

Chez le chien on constate à peu près le même effet.

En somme l'effet est peu marqué, mais il y a une grosse élévation de la pression qui (d'après l'auteur) ferait penser à une bien plus grande accélération périphérique; mais celle-ci est sans doute empêchée par la contraction des vaisseaux périphériques que, comme Gottlieb et Magnus l'ont montré, produit la digitoxine, différente en cela de la strophantine. L'accélération est plus marquée par la digitale chez le lapin, jamais autant qu'avec la strophantine.

La durée de la circulation splanchnique est étudiée dans deux expériences toutes deux sur le lapin, ainsi que nous l'avons vu.

Dans la première expérience, les chiffres de l'auteur nous donnent les moyennés suivantes :

Avant l'injection (moyennes de 6 lectures) le temps de circulation est de 2 s. 9, avec des extrêmes de 2 3/5 et de 3 1/5, la fréquence du cœur est de 252, la pression de 43 mm. Hg.

Après une injection de 0 cc. 1 d'extrait fluide de digitale (moyennes prises sur 4 lectures) la durée de la circulation est de 2 s. 85 avec, comme valeurs extrêmes, 2 s. 3/5 et 3 s. 2/5, la pression est de 68 mm. Hg., la fréquence de 258.

Dans une autre expérience il n'y a pas d'accélération, mais un allongement de la durée, de 1/5 à 3/5 de seconde; mais dans ce cas la pression fut très élevée : environ de 15 mm. Hg.

Voici enfin une troisième expérience. Au début la

durée est de 3 s. $2/5$ et 3 s. $3/5$, la fréquence de 293 et la pression de 46, (moyennes de 3 lectures).

Après l'injection dans la jugulaire de 0 mgr. 5 de *digitaleïn*, la durée de la circulation est de 2 s. $4/5$, la fréquence de 275, la pression de 45.

Nouvelle injection de 0 mgr. 5 : la durée est de 2 s. $2/5$, la fréquence de 260, la pression de 30.

Nouvelle injection de 1 milligramme de *digitaleïn* : la durée est de trois secondes, la fréquence de 240 la pression de 29.

Nouvelle injection de 0 mgr. 5 : la durée devient 2 s. $3/5$, la fréquence de 223, la pression 24.

Nouvelle injection de 1 milligramme : la durée est de 2 s. $3/5$, la fréquence de 225, la pression de 40.

Dernière injection de 1 milligramme : durée 3 s. $2/5$, fréquence 210, pression 30.

En résumé il y a une accélération, mais la pression semble très irrégulière ; le cœur est ralenti comme il est de règle avec cette substance.

Nous rappellerons plus brièvement les expériences concernant la strophantine.

La durée de la circulation pulmonaire est étudiée sur un chien.

Avant toute injection la durée est 4 s. 9, la fréquence 138, la pression 90 en moyenne.

Après injection de 1 milligramme des strophantine, la durée devient 4 s. 2, la fréquence 134, la pression 110.

Après 0 mgr. 5 la durée de circulation est de 5 secondes, la fréquence de 95 à 100, la pression de 134.

Enfin, après 1 milligramme de sulfate d'atropine, la

durée est de 4 s. $2/3$, la fréquence de 150, la pression de 130 mm. Hg.

Donc la strophantine détermine une accélération temporaire malgré la vaso-constriction périphérique indiquée par la pression ; cette accélération est due à l'augmentation de l'énergie du cœur due à l'action directe sur le muscle. Le retard secondaire relève pour l'auteur de l'augmentation de la résistance, et surtout du ralentissement du cœur : l'atropine diminue en effet le temps de circulation. L'auteur conclut de cette expérience que le temps de circulation est en raison inverse de la fréquence du cœur.

La circulation splanchnique est au contraire ralentie par la strophantine (le temps de circulation passe de 2 s. $4/5$ à 3 s. 4, tandis que la fréquence diminue de 240 à 220 et la pression monte de 80 à 90 environ).

Après une nouvelle injection on trouve : temps 3 s. $1/3$, rythme 210, pression 83.

Dans la circulation périphérique, chez un chien, la durée de circulation, qui était au début de 4 s. 7 environ, devient successivement, après 3 injections de strophantine 4 s., 3 s. 7, et enfin 5 s. 8. Donc finalement un retard précédé d'une accélération, tandis que la fréquence augmente régulièrement jusqu'à la fin de 101 à 135 et la pression, d'abord de 120, monte jusqu'à 150 mm. Hg. après la première injection, mais devient ensuite rapidement très basse (60).

Ces résultats concordent, dit l'auteur, avec ceux de Gottlieb et Magnus qui trouvent que le strophantus

contracte les vaisseaux profonds et dilate ceux de la périphérie.

La digitale produit donc une accélération moins forte que la strophantine : celle-ci n'a probablement pas d'action sur les vaisseaux pulmonaires tandis que la digitale contracte ces vaisseaux et élève la pression pulmonaire.

Les substances de la série digitalique, conclut l'auteur, produisent une accélération bientôt suivie, pour des doses plus fortes, d'un ralentissement. Dans la grande circulation le courant périphérique est accéléré, tandis que, dans le territoire splanchnique, il peut y avoir un effet semblable, si les vaisseaux ne sont pas fortement contractés. S'il y a une grosse contraction il y a probablement ralentissement.

L'auteur place l'adrénaline dans la série des substances digitaliques. Cette substance détermine un ralentissement considérable (de 1 à 2 s.) du côté de la circulation pulmonaire ; la durée de la circulation splanchnique peut être doublée et celle de la circulation périphérique presque triplée. Toutes ces expériences concernent le lapin. Chez le chien, au contraire, l'auteur cite une expérience dans laquelle la durée de la circulation pulmonaire a paru diminuée de $\frac{1}{3}$ de seconde, ce qui place l'adrénaline dans la série digitalique.

II. — TECHNIQUE DES EXPÉRIENCES

La technique de MM. Langlois et Desbouis, que nous avons suivie dans nos recherches, se rapproche beaucoup de celle de Ch. W. Edmunds que nous avons longuement décrite et qui elle-même est empruntée à Stewart. Elle en diffère cependant par quelques points sur lesquels nous insisterons surtout dans notre description.

Nous n'avons utilisé dans nos recherches que le chien, et autant que possible des animaux d'assez forte taille : les temps de circulation étant plus considérables, les modifications en doivent être plus faciles à apprécier. Les animaux étaient toujours anesthésiés par le chloralose, à raison de 10 centigrammes par kilogramme ; cette substance est à peu près dépourvue d'action sur l'appareil cardio-vasculaire ; en outre nous avons été obligés d'administrer aux animaux en expérience une assez forte dose de peptone par voie intra-veineuse (soit environ 0 gr. 10 par kgr.), pour prévenir la coagulation du sang dans la canule à électrodes et dans le manomètre à mercure. Quelques tentatives qui ont été faites pour expérimenter sans injection préalable de

peptone n'ont pas été couronnées de succès ; des coagulations se produisaient dès le début de l'expérience, et quelques-unes de nos recherches ont même été interrompues par la production de caillots, la dose de peptone n'ayant pas été suffisante. Cette nécessité de pratiquer une injection anti-coagulante de peptone constitue certainement une cause d'erreur pour nos expériences ; l'action dépressive que cette substance exerce sur le cœur est en effet bien connue, et peut-être faut-il y ajouter les modifications de la viscosité du sang. Nous aurons à revenir plus loin sur cette cause d'erreur et à examiner quelle part il convient de lui faire dans l'interprétation des résultats.

La canule à injections était placée dans le bout central de la veine saphène.

Les électrodes étaient placées sur une artère carotide ; mais la disposition des électrodes est le point principal sur lequel la technique de MM. Langlois et Desbouis diffère de celle de Stewart et de Edmunds. Ces derniers auteurs, explorant la résistivité du sang à travers la paroi du vaisseau, étaient obligés de se servir d'électrodes impolarisables dont l'emploi augmente beaucoup les difficultés de la technique. Il est plus simple d'intercaler sur le trajet du vaisseau un tube de verre muni de deux tubulures latérales par lesquelles arrivent les deux électrodes ; celles-ci sont en laiton revêtu d'une mince feuille de platine et assujetties dans la tubulure en verre par une gaine de caoutchouc. Le sang circulant continuellement au contact même de l'extrémité des électrodes, les phénomènes électrolytiques ne sont pas

sensibles, sauf quand il se produit un très grand ralentissement dans la vitesse du sang.

Ces électrodes sont reliées à un pont de Wheatstone muni d'un galvanomètre de précision. Les résistances dans les deux bras du pont sont équilibrées au moyen d'une boîte de résistances et d'un rhéostat. Comme source d'énergie nous utilisons un élément de pile Daniell.

La solution hypertonique utilisée pour les injections est une solution saturée de chlorure de sodium. Il est nécessaire que la solution soit maintenue à une température sensiblement constante, aux environs de 35 à 39° C. Nous n'avons pas remarqué cependant qu'une très légère différence de température modifiât sensiblement le temps de circulation ; mais si la solution salée se refroidit notablement, les temps de circulation deviennent plus longs, plus irréguliers et surtout la déviation galvanométrique est beaucoup moins nette, de sorte que pour obtenir une déflexion égale on doit injecter une quantité double de la solution saturée. Avec la solution chaude nous injectons régulièrement 5 centimètres cubes de la solution saturée hypertonique. Nous n'avons jamais observé non plus que cette solution saturée provoquât des mouvements convulsifs ou des troubles respiratoires comme Edmunds l'a observé chez les lapins, même avec une concentration beaucoup moins forte.

La mesure des temps était faite de deux façons : 1° à l'aide d'un chronomètre dont l'observateur déclenchait le départ au moment précis de l'injection, et qu'on arrêtait au moment précis où commençait la déflexion du galvanomètre ; 2° au moyen d'un signal qui inscri-

vait sur le cylindre enregistreur le moment de l'injection d'eau salée et celui de la déflexion galvanométrique. Nous n'avons pas recherché une approximation plus rigoureuse que la demi-seconde : les modifications que nous avons observées dans le temps de circulation sont généralement beaucoup plus importantes.

Dans la technique de Stewart un seul expérimentateur fait toutes les opérations : l'injection d'eau salée, le départ et l'arrêt du chronographe, enfin la lecture de la déviation galvanométrique, à distance, à l'aide d'une lunette. En pratique, comme le disent MM. Langlois et Desbouis, trois assistants sont utiles : l'un poussant l'injection, le second surveillant le galvanomètre et maintenant constamment par le jeu de la manette de la boîte de résistances le galvanomètre au zéro de l'échelle, et un troisième inscrivant sur le cylindre enregistreur les observations, surveillant le pneumographe et les autres instruments. Nous avons dit plus haut (p. 20) pour quelles raisons toutes les mesures que nous avons faites par ce procédé on porté sur la circulation pulmonaire.

Nous avons voulu aussi nous rendre compte de ce que devenait la vitesse de la grande circulation sous l'influence de la digitale. Nous avons utilisé pour cela un hémodynamomètre formé par un tube en U d'une longueur de 2 m. 40 que l'on intercale sur le trajet d'une artère carotide. Mais nous ne pouvons donner que deux expériences faites suivant ce procédé, car notre appareil assez rudimentaire, très satisfaisant quand il s'agit de recherches où apparaît une grosse modification de la vitesse du courant sanguin, comme par exemple avec

l'adrénaline, ne peut donner des résultats suffisamment précis pour l'étude de modifications moins importantes. De plus un hémodynamomètre placé dans la carotide ne peut nous renseigner sur la vitesse totale de la circulation générale, mais seulement sur une vitesse partielle.

La notation exacte de la pression et de la fréquence du cœur était particulièrement indispensable dans nos recherches : le rapport de la pression au débit est en effet au moins aussi intéressant à étudier que chacune de ces notions, et c'est la pression artérielle et le rythme du cœur qui nous permettent d'apprécier les diverses phases de l'action du médicament.

Enfin nous avons noté aussi le rythme respiratoire qui pouvait avoir un certain intérêt.

La préparation digitalique que nous avons uniquement employée est la solution au 0,001 de digitaline cristallisée (1). Nous avons toujours dilué cette solution dans 5 centimètres cubes d'eau salée à 9 ‰, pour exclure autant que possible, ainsi que l'a montré Plumier, l'action que l'excipient glycéro-alcoolique exerce sur le cœur, sur les vaisseaux, sur la viscosité du sang.

1. Nous avons utilisé la solution de digitaline cristallisée Nativelle, que la maison Nativelle a mise obligeamment à notre disposition.

III. — RÉSULTATS DES EXPERIENCES

Nous donnons dans les tableaux suivants les résultats détaillés de nos expériences, résultats qui ont fait l'objet d'une communication à la Société de Biologie (1).

Expérience I (2)

Chien de 21 kilogrammes. Anesthésie par le chloralose (10 cgr. par kilogr.). Injection intra-veineuse de peptone (10 cgr. par kilogr.). Digitaline en injections intra-veineuses de 2 milligrammes chacune. Au début P : 60 à 90 mm Hg. TC = 5 s 5 à 6 s 5.

Temps de l'expérience en minutes	T.C	P.	R.C.	R.R.
0	5 s.5 à 6,5	60-90		
2 Digitaline 2 milligr.		60-80		
	6,5	92-120	128	30
	5	74-98		
	3,5	62-98	138	38

1. P. Langlois, G. Desbouis et J. Strehaiano. Société de Biologie, avril 1912.

2. Abréviations: T.C: durée de la circulation pulmonaire en secondes ; P : pression en mm Hg ; R.C : rythme cardiaque ; R.R : rythme respiratoire.

Temps de l'expérience en minutes	T.C	P	R.C.	R.R.
—	—	—	—	—
	4,5	80-112		
	4,5	98-134	124	26
5	4,5	96-134		
9	5,5	106-154	102	18
	5,5	108-156		
14	5,5	106-158		
	Digitaline 2 milligr.	5,5	110-160	96 14
		6,5	106-168	
		6,5	110-160	
		6,5	120-160	98 15
		5,5	110-156	
		5,5	114-164	
17	5,5	120-168		
	5	118-166	108	16
	5	120-164		
19	5,5	106-162	102	13
	4,5	110-166		
	5,5	110-162		
	Digitaline 2 milligr.	5,5	104-166	100 14
		5	112-166	
		4,5	106-160	
		3,5	104-158	108 16
		3,5	108-158	
		3,5	104-152	
		3,5	110-160	110 14
		3,5	104-164	
		3,5	106-162	
29	5	94-176	106	15
	4,5	90-178		
31	Digitaline 2 milligr.	6	86-176	

Temps de l'expérience en minutes		T.C.	P.	R.C.	R.R.
		5,5	96-184	100	10
		5,5	96-180		
		4,5	94-184		
		5	92-186	100	10
		4,5	94-182		
		5,5	92-184		
43	Digitaline 2 milligr.	7	90-204	90	16
		7,5	86-208		
		10,5	90-202	104	10
		10,5	92-220		
		10,5	158-216	114	12
		11,5	162-218		
48		12	166-226	94	12
		12	90-220		
		13	94-220	102	12
		13	96-216		
		16	102-214		
			90-150		
			50-90		

Après chaque injection de digitaline le temps de la circulation pulmonaire tend à diminuer. Cette diminution commence 1 minute à 1 minute 1/2 environ après l'injection et ne dure guère que 3 minutes, après quoi la durée de la circulation tend à reprendre sa valeur initiale. Une nouvelle injection provoque une nouvelle accélération du courant sanguin. Celle-ci est maxima après la troisième injection (20 minutes après le début de l'expérience) ; après la quatrième et surtout la cinquième apparaît un ralentissement progressif du courant sanguin. La pression augmente progressivement (sauf une légère chute de la

7^e à la 9^e minute) et atteint vers la fin de l'expérience près du triple de sa première valeur. Ce stade de pression maxima correspond au ralentissement marqué de la vitesse pulmonaire. Puis, la pression et la vitesse descendent simultanément et rapidement.

Notons l'augmentation considérable de l'écart entre la pression minima et la pression maxima.

Le pouls est ralenti par la digitale et s'accélère à la fin de l'expérience quand commence la phase d'intoxication.

La respiration est et reste ralentie.

Expérience II

Chien de 15 kilogrammes. Chloralose. Peptone. Digitaline :
3 injections de 3 milligrammes.

Temps de l'expérience en minutes	T.C.	P.	R.C.	R.R.
—	—	—	—	—
—	8,5	—	—	—
4	7,5	60-80	160	12
	7	60-84		
	6,5	64-90	160	12
5	Digitaline, 3 milligr.			
7	4,5	84-120	160	13
	4,5	76-116		
	3,5	86-122		
	3,5	86-124	166	12
9	3,5	92-128		
13	4,5	88-130	160	8
	4,5	84-124		
14	Digitaline, 3 milligr.			
15	4,5	96-138	150	10

Temps de l'expérience en minutes	T.C.	P.	R.C.	R.R.
	4,5	86-136		
	2,5	80-136	126	16
	3,5	80-128		
	3,5	80-126		
	3,5			
40	4,5	94-134	124	21
3	3	106-128		
	4,5	84-144		
21	Digitaline, 3 milligr.			
22	4,5	108-140	152	26
	3,5	110-146		
	3,5	110-138		
	2,5	112-142	168	30
	4,5	116-148		
	4,5	120-148	172	30
26	11,5	69-90	150	

Mort de l'animal.

La durée de la circulation pulmonaire suit une marche à peu près comparable à celle de l'expérience I : abréviation passagère après chaque injection suivie d'un allongement, qui cependant n'est jamais aussi considérable qu'à la fin de l'expérience I, du moins tant que la pression reste haute, la durée de circulation pulmonaire restant plus courte qu'avant l'injection de digitaline.

Élévation régulière et progressive de la pression artérielle, et augmentation de l'écart entre les pressions maxima et minima.

Ralentissement du cœur qui apparaît après la deuxième injection de digitaline, 10 minutes environ après le début et fait place après la troisième injection à une accélération.

Expérience III

Chien de 25 kilogrammes. Chloralose. Peptone. Digitaline, trois injections de 1 milligramme.

Temps de l'expérience en minutes	T.C.	P.	R.C.	R.R.
0	8,5	—	—	—
	8,5	86-106	122	19
	8,5	84-104	124	19
2 Digitaline 1 milligr.				
4	8,5	96-116	118	18
	8,5	88-110		
	8,5	92-116	122	18
	8	94-114		
	8,5	82-110	120	18
	6,5	82-112		
	6,5	92-116	116	18
	5,5	66-110		
	6,5	90-118	118	16
	7,5	98-120		
	7	88-122	122	15
	6,5	92-116		
	6,5	94-118		
	6,5	80-106	126	15
	7,5	90-116		
12	7	95-117	112	13
	8	95-117		
	8,5	87-117		
	7,5	89-121	128	14
	6,5	93-127		

Temps de l'expérience en minutes	T.C.	P.	R.C.	R.R.
	8,5	97-123	124	13
	7,5	91-123		
	7,5	93-123		
	6,5	97-125	122	14
	6,5	97-123		
	6,5	87-123		
17	6,5	97-125	126	14
24	8,5	99-125	118	12
	7,5	97-125		
	6,5	97-131		
	6,5	97-129	120	13
	6,5	103-133		
	8	99-133		
	8,5	107-143	122	12
32	7,5	100-136	114	12
	7	100-142		
	7,5	104-138	114	12
34	Digitaline 1 milligr.			
	7	106-138	112	12
	6,5	96-136		
	5,5	96-128		
	5,5	100-136	136	14
	5,5	100-138		
	4,5	110-146		
	7,5	104-156	114	12
	5,5	114-154		
	5,5	102-152		
	4,5	114-152	108	12
	6,5	104-148		
	5,5	110-150		

Temps de l'expérience en minutes	T.C.	P.	R.C.	R.R.
	4	106-150	118	10
	5,5	108-152		
	6,5	108-150		
	4,5	116-154	120	10
	5	104-164		
	6,5	112-162		
40	4,5	104-164	118	12
	6,5	106-158	112	10
43 . Chiffres douteux (solution salée refroidie)	4	114-164		
	6,5	112-168	112	9
	7	114-158		
	10,5	110-170	106	10
44	8	112-166	104	8
53	5,5	104-166	106	9
	5,5	106-156	112	10
	6,5	110-160		
	4	112-170	108	8
	5,5	118-170		
	5	110-176		
	5,5	120-170	114	10
	5	112-168		
	5,5	106-158	120	10
67	7,5	99-149	134	14
	4,5	91-148	128	13
	5,5	97-139		
	4,5	79-121		
	4,5	77-129	156	16
	4,5	93-133		
	4,5	93-143		
	4,5	105-157	130	12

Temps de l'expérience en minutes		T.C.	P.	R.C.	R.R.
70	Digitaline 1 milligr.	5,5	111-159	122	10
		7	113-177	114	12
		4,5	113-163		
		4,5	101-151		
		4,5	99-149	132	16
		3,5	117-163		
		4,5	123-167		
		3,5	119-169	128	16
		3,5	133-175		
		4	131-177		
		3,5	133-179	124	16
		3,5	135-181		
		3,5	133-179		
		3,5	139-181		
77		3,5	141-197	134	14
77		3,5	147-189		
80		5	121-181		
		6,5	121-175		
		5,5	115-181		
		5,5	105-171		
		4,5	101		
		10,5	95		
			81		
			71		
			19		

Mort de l'animal.

La durée de la circulation pulmonaire qui était de 8 s. 5 tombe à 6,5 en moyenne après la première injection de digitaline, à 5,5 en moyenne après la deuxième, à 4 secondes après la troisième, 1 heure 10 environ après le début de l'expérience. La

pression est alors à son maximum. Ensuite la circulation pulmonaire se ralentit rapidement en même temps que la pression baisse. Le cœur qui s'est peu à peu ralenti (minimum de fréquence pendant la 2^e demi-heure de l'expérience) s'accélère de nouveau alors que la pression continue à monter et la durée de la circulation pulmonaire à diminuer.

Expérience IV

Chien de 26 kilogrammes. Chloralose. Peptone. Digitaline : trois injections de 1 milligramme. Vagotomie.

Temps de l'expérience en minutes	T.C.	P.	R.C.	R.R.
0	5,5	52-64	146	16
	7,5	54-64		
	6,5	68-82	134	12
	6,5	74-94	126	12
	5,5	74-94		
	5,5	78-104	126	12
	5,5	86-106	124	12
	5,5	80-104		
	5,5	78-112		
	Digitaline 1 milligr.	84-122	112	11
	5,5	94-122		
9	5,5	88-116	110	9
12	7,5	88-122		
	6	88-124	102	8
	6,5	94-132		
	7	94-132	96	6
	7	100-132		

Temps de l'expérience en minutes		T.C.	P.	R.C.	R.R.
	Digitaline 1 milligr.	6,5	90-154	88	6
		5,5	94-152		
		5,5	106-136		
		4,5	106-142	118	7
		4,6	108-146		
		5	120-158		
		4,5	96-152	112	7
		4,5	118-154		
		5,5	122-168		
		5,5	116-172	114	7
21		5,5	124-174		
25		6,5	94-136	90	6
		6,5	90-170		
	Digitaline 1 milligr.	6,5	110-178	88	6
		6	110-186		
		5,5	90-180	90	6
		5,5	106-184		
		5,5	100-180		
30		5,5	102-184	94	6
33		5,5	100-174		
		5,5	94-190	88	6
		5,5	84-190		
		5	110-192	90	6
		5,5	94-192		
		5,5	108-190	100	6
36	Section des 2 pneu- mogastriques	4,5	138-176	160	6
		4	150-174		
		3,5	146-172		
		4,5	144-178		

Temps de l'expérience en minutes	T.C.	P.	R.C.	R.R.
—	4	146-174	178	5
	3,5	152-174		
	3,5	150-170	176	5
40	3,5	132-160		
44	4,5	132-174	196	4
	4,5	130-170		
	4,5	130-166	196	4
45	4,5	124-164		
50	10,5	34	166	4

Mort de l'animal.

Le temps de circulation pulmonaire ne commence à diminuer que après la deuxième injection de digitaline et surtout après la troisième. Après la section des deux vagues, l'accélération de la circulation pulmonaire s'accroît et la pression qui n'a cessé de croître depuis le début continue de monter et atteint presque le triple de sa valeur initiale. Quand la circulation pulmonaire commence à se ralentir, la pression baisse parallèlement.

Le rythme du cœur est nettement ralenti ; la vagotomie met fin à ce ralentissement.

Expérience V

Jeune chien de 7 kilogrammes. Chloralose. Peptone. Double vagotomie. Digitaline : 2 injections de 1 milligramme.

Temps de l'expérience en minutes	T.C.	P.	R.C.	R.R.
0	3,5			
	3,5			
	3,5			

Temps de l'expérience en minutes	T.C.	P.	R.C.	R.R
	3,5			
	3,5			
	3,5			
	3,5	70-110	142	20
7 Section des 2 pneu- mogastriques.				
	2,5	110-154	174	9
	2,5	110-150		
	1,5	100-146	174	9
	1,5	102-140		
	2	96-130	174	10
20 Digitaline 1 milligr.				
	2,5	112-134	168	6
	2,5	96-132		
	2,5	100-128		
	2,5	92-122	166	6
	2,5	190-118		
25 Digitaline 1 milligr.				
	2,5	96-140	150	4
	2,5	94-126		
	2,5	82-122		
	2,5	76-110		
	3,5	86-116	160	5
	3,5	88-118		
	3,5	76-100		
	8,5	54-60	158	4
	13,5	38-18		
	28,5	24-50	96	

Mort de l'animal.

La section des deux pneumogastriques a déterminé une accé-

lération très nette de la circulation pulmonaire et une élévation très nette aussi de la pression artérielle. Après l'injection de digitaline, l'accélération de la circulation pulmonaire persiste, mais n'augmente pas, et après une deuxième injection, cette accélération fait bientôt place à un ralentissement, en même temps que la pression baisse.

Expérience VI

Temps de l'expérience en minutes	T.C.	P.	R.C.	R.R.
<u>0</u>	5,5			
	5,5			
	5,5			
	5,5	120-146	160	14
	5,5	118-156	154	18
	5,5	106-140		
4 Sulfate d'atropine :				
1 milligr.	5,5	130-150	146	16
	5,5	126-148		
	5	130-152	160	16
	4,5	120-144		
	5	134-154		
	4,5	114-152	160	16
	4	122-154		
	3,5	126-152	164	18
	3,5	128-154		
	4	130-158		
	3,5	130-162		
9 Digitaline 1 milligr.	4,5	136-162	130	16
	5,5	126-158		
	3,5	126-156	154	18
	3,5	130-160		

Temps de l'expérience en minutes	T.C.	P.	R.C.	R.R.
	5,5	120-150	132	18
	3,5	100-140		
	4	106-146		
	3,5	116-148		
	3,5	120-154	128	16
14 Section des 2 vagues	5,5	116-148		
	5	110-150	122	12
	4,5	104-132		
	3,5	114-146	122	12
	4,5	110-152		
	4,5	120-160		
	4,5	122-166	122	10
	4,5	120-166		
	4	116-158		
	4,5	110-150	115	12
	4,5	110-154		
19 Digitaline 1 milligr.	4,5	116-164		
	4,5	116-160		
	4,5	114-158	116	14
	5,5	106-148	118	12
	5,5	110-142		
	5,5	96-142	124	15
	4,5	98-142		

L'injection d'atropine est suivie d'une diminution manifeste de la durée de la circulation pulmonaire, qui persiste, mais n'augmente pas, après l'injection de digitaline. Un peu plus tard, et avant la deuxième injection, la circulation pulmonaire commence à se ralentir et atteint bientôt sa durée initiale. Ce ralentissement précède la chute finale de la pression.

Expérience VII

Chien de 13 kilogrammes. Chloralose. Peptone. Atropine.
Vagotomie.

Temps de l'expérience en minutes	T.C.	P.	R.C.	R.R.
0	5,5			
	5,5			
	5			
	5			
	4,5			
	4,5			
	5,5	94-118	150	17
	5,5	90-116	158	18
	5,5	90-116		
	5,5	90-118	164	18
5	Sulfate d'atropine: 4,5	88-104	172	16
	5 milligr. 4,5	88-106		
	4,5	92-108		

Section des deux vagues. Excitation du bout périphérique ne
donne aucun ralentissement du cœur.

4,5	102-116	170 (?)	21
4,5			
4,5			
4,5	76-98	168	9

Des coagulations se produisent, l'animal est sacrifié.

Expérience VIII

Chien de 17 kilogrammes. Chloralose. Peptone. Atropine
5 milligrammes. Vagotomie. Digitaline, 1 milligramme.

Temps de l'expérience en minutes	T.C.	P.	R.C.	R.R.
0	6,5	60-76	172	24
	6,5	40-64		
	5,5	38-54	174	28
	4,5	44-46		
	4,5	50-72	152	22
	4,5	54-84		
	4,5	56-86	144	22
	4,5	56-82		
	4,5	60-90		
	3,5	58-92	111	22
	4	60-90		
	3,5	62-92		
	3,5	74-112	134	22
	4	70-106		
	4,5	58-92		
	4	64-102	134	22
	4,5	64-104		
	3,5	62-104		
	3,5	62-106	126	20
	3,5	64-106		
7 Sulfate d'atropine:				
5 milligr.	3,5	36-72	118	20
	3,5	36-70		
	4	36-72		

Temps de l'expérience en minutes	T.C.	P.	R.C.	R.R.
8	Excitation des vagues:			
	pas de ralentissement 4	72-124	138	16
	3,5	72-126	146	18
	3,5	76-128		
	5	102-156	142	8
	4,5	100-158		
	4,5	102-158		
	4	104-160	140	10
	3,5	100-158		
	4,5	102-162		
	4	104-160	146	10
	4	102-158		
	3,5	110-162		
	3,5	110-160	142	10
	4	110-164		
	3,5	114-164		
	3,5	112-160		
	3,5	116-162	148	10
13	Digitaline 1 milligr. 4,5	120-176	144	9
	4,5	122-180		
	3,5	116-180		
	4,5	126-180	156	9
	4,5	130-180		
	3,5	132-178	156	11
	3,5	126-176		
	4,5	132-176		
	4,5	130-174	162	10
16	5	138-176		
	4,5	132-168	166	11
	5	130-162		

Temps de l'expérience en minutes	T.C.	P.	R.C.	R.R.
—	—	—	—	—
6	120-156	176	10	
8,5	114-148			
12	112-142	180	4	
42	0-14	84		

Mort de l'animal.

Dans cette expérience, la durée de la circulation pulmonaire tend spontanément à se raccourcir jusqu'à 3 s. 5 à 4 s. 5, durée relativement très faible pour un chien de cette taille (MM. Langlois et Desbouis ont obtenu, par la même technique, sur les chiens de même poids 5 s. 5 à 6 s.). L'atropine ne détermine pas d'accélération de la circulation pulmonaire et très peu d'accélération du cœur, cependant que la pression monte progressivement. Après l'injection de digitaline, la pression continue à monter ; la durée de circulation pulmonaire, d'ailleurs très irrégulière dans toute cette expérience, paraît, si l'on prend la moyenne des chiffres obtenus, augmentée d'une 1 2 seconde environ. Puis se produit la chute simultanée de la vitesse et de la pression.

Expérience IX

Chien de 13 kilogrammes. Chloralose. Peptone. Digitaline (1 milligr.). Atropine. Vagotomie.

Temps de l'expérience en minutes	T. C.	P.	R.C.	R.R.
—	—	—	—	—
0	8			
	8			
	5,5			
	5,5			

Temps de l'expérience en minutes		T.C	P.	R.C.	R.R
		—	—	—	—
5	Digitaline 1 milligr.	5,5			
		5,5			
		5,5	20-34	158	16
		5,5	26-36		
		4,5	32-46	146	14
		4,5	34-52		
		4	36-58		
		3,5	32-52	132	16
		3,5	34-56		
		3,5	38-60		
		3	40-62	138	16
		3,5	42-64		
		3,5	44-68		
		3,5	44-68		
8	Sulfate d'atropine :				
	5 milligr.	3,5	36-54	142	18
		3,5	34-54		
		3,5	32-54		
		3,5	30-52		
	Section des 2 vagues	3,5	36-58	158	16
		3,5	36-62		
		3,5	38-64		
		3,5	46-68		
		3,5	46-70	144	14

Faisons seulement remarquer la valeur très faible de la pression quand on a fait l'injection de digitaline qui est suivie d'une remarquable accélération de la circulation pulmonaire, tandis que l'atropine injectée un peu plus tard ne produit aucune modification

Expérience X

Chien de 15 kilogrammes, atropinisé une heure avant l'expérience et les 2 pneumogastriques sectionnés. Au cours de l'expérience, 2 injections de 1 milligramme de digitaline.

Temps de l'expérience en minutes	T.C.	P.	R.C.	R.R.
0	5	56-98	198	12
	4,5	72-106		
	5,5	56-96		
	4,5	90-112	188	15
	5	96-116		
	4,5	80-118		
	4,5	58-104	204	18
	4,5	70-110		
	4,5	72-120		
3 Digitaline 1 milligr.	3,5	80-128	186	18
	3,5	98-142		
	3,5	98-146		
	3,5	94-142	192	18
	3,5	90-142		
	2	86-136		
	2	90-138		
	2,5	82-132	188	18
	2,5	90-150		
	2,5	102-146		
	2,5	100-142		
	3	98-142	190	18
	3	92-134		
		102-140		

Temps de l'expérience en minutes		T.C.	P.	R.C.	R.R.
		2,5	104-142		
		2,5	104-142	176	18
		2,5	100-140		
		2,5	90-144		
		2,5	90-144		
		3	110-144	178	17
		2,5	110-142		
		2,5	110-140		
		2,5	112-140		
		3,5	110-138	176	17
		3	112-140		
		2,5	110-138		
		2,5	112-140		
		3	110-136	174	17
		3,5	112-140		
		3,5	112-130		
		3	106-136	176	15
		3,5	118-152		
		3	118-154		
		3,5	116-150		
		3,5	114-148	174	16
		3,5	114-148		
		3,5	122-150		
12	Digitaline 1 milligr.	3,5	132-162		
		3	130-160	176	18
		3,5	136-162		
		3,5	134-160		
		4	134-160	176	18
		4	134-160		
		3,5	138-160		

Temps de l'expérience en minutes	T.C.	P.	R.C.	R.R.
	4	140-164		
	4	144-170	180	16
	4,5	140-166		
	4,5	140-168		
	4,5	138-164	170	17
Arrêt de 10 minutes	4,5	138-166		
	4,5	134-174	174	15
	4,5	132-172		
	4,5	134-174		
	4,5	134-172		
	4,5	136-172		
	4,5	136-174	172	14
	4,5	136-170		

Accélération considérable et progressive de la traversée pulmonaire après la première injection de digitaline, et élévation progressive de la pression ; puis après la deuxième injection augmentation du temps de circulation qui reprend peu à peu sa valeur initiale, pendant que la pression continue à monter.

Expérience XI

HÉMODROMOMÈTRE

Chien de 29 kilogrammes. Chloralose. Peptone. Digitaline : 2 injections de un milligramme. Hémodromomètre placé dans la carotide.

Temps de l'existence en minutes	T.C. (1)	P.	R.C.	R.R.
0	25			
	20			

1. T.C. temps de traversée de l'hémodromomètre.

Temps de l'expérience en minutes	T.C.	P.	R.C.	R.R.
	25			
	17			
10	15	60-96	204	16
	20	76-96	218	14
	19	68-100		
	21	72-104	228	13
	18	72-120		
	15	80-116	214	12
	18	88-120		
	17	100-128	234	10
20	17	108-132	236	10
	17,5	112-144		
	13	112-148	226	11
	13	140-160		
	12	100-126	216	10
	16	98-124	224	11
	21	98-126		
30	20	100-136	226	10
	22	100-136		
	25	100-142	208	8
	25	102-142		
	22	104-132	214	10
	19	102-124		
40	23	106-136	222	10
	35	98-126	240	15
	37	98-122	242	14
50	54	90-126		
	39	96-124	232	16
	38	94-116		
	26	90-110	244	12
60	20	90-106		

Temps de l'expérience en minutes	T.C.	P.	R.C.	R.R.
	29	82-104	246	13
	61	76-106		
	46	72-100	238	18
1 h. 10	28	72-94		
	28	70-92	240	12
	29	70-90		

1 h. 20 Des coagulations se produisent dans l'appareil. L'expérience est arrêtée.

Accélération passagère de quelques minutes après la digitale, puis ralentissement très marqué, pendant que la pression continue, avant de décroître, à monter pendant quelque temps.

Expérience XII

HÉMODROMOMÈTRE

Chien de 21 kilogrammes. Chloralose. Peptone. Vagotomie. Digitaline, 2 injections de 1 milligramme. Hémodromomètre placé dans la carotide.

Temps de l'expérience en minutes	T.C.	P.	R.C.	R.R.
0	15	77-109	200	14
	13	87-109		
	14	85-117	228	12
	14	87-99		
	20	91-101		
	17	57-105	214	14
10 Section des 2 vagues	14	77-113		
	13	87-101	208	13
	14	59-105		

Temps de l'expérience en minutes		T.C.	P.	R.C.	R.R.
		14	81-105		
		14,5	76-106	196	13
16	Digitaline 1 milligr.	12	92-112	218	12
		12	82-106		
		12	84-104	214	14
		12	76-108		
		15	70-92	220	14
		15	70-86		
		15	72-82		
29	Digitaline 1 milligr.	14	76-94	218	14
		15	78-92		
		15	72-88		
		17	68-84	226	14
		18	66-80		
		24	48-66	218	14
		29	48-54		

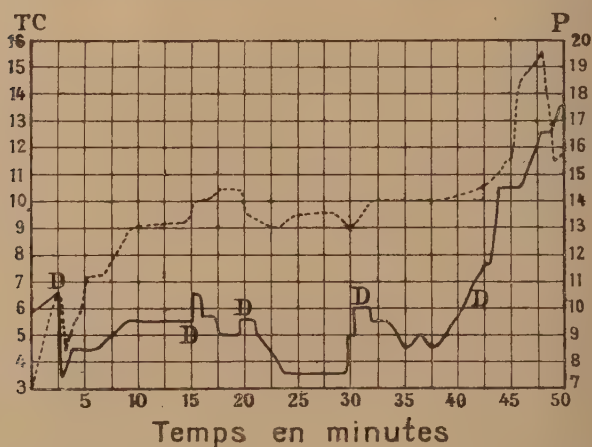
Accélération très passagère, après la première injection de digitaline, du courant sanguin dans la carotide, puis ralentissement coïncidant avec une chute progressive de la pression,

IV. — INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

La pression. — Dans nos expériences nous observons toujours, après l'injection de digitaline, une hausse considérable de la pression, le plus souvent progressive et régulière et atteignant parfois le triple de la hauteur initiale (1) ; cette hausse est d'autant plus marquée, semble-t-il, que la pression initiale est plus basse. Nous devons faire remarquer tout de suite que nous avons pris la pression dans l'artère fémorale, tandis que nous mesurons la durée de la circulation pulmonaire. Nous supposons donc dans nos discussions que la courbe de la pression pulmonaire soit une marche parallèle à la pression générale ; nous avons dit dans notre introduction que les travaux les plus récents nous autorisent à faire cette supposition. Rappelons d'autre part, quoique notre but ne soit pas d'élucider le mécanisme de cette élévation de pression, qu'elle relève de deux facteurs : augmentation de l'énergie du cœur et vaso-constriction.

1. Dans nos expériences la pression initiale était souvent très basse, par suite de l'injection de peptone.

Durée de la circulation. — D'une façon générale nous constatons dans toutes nos recherches, aussi bien avec les doses fortes qu'avec les doses faibles, une diminution des plus nettes de la durée de la circulation pulmonaire. Cette accélération circulatoire pulmonaire qui paraît, en gros, parallèle à la pression, est parfois suivie d'un ralentissement notable pendant lequel la



Expérience 1. — Trait plein : durée de la circulation pulmonaire

Trait pointillé : pression artérielle en cm. Hg.

D : injection de 2 mgr. de digitaline.

pression continue à monter parfois très haut ou tout au moins se maintient. Dans une seule expérience (1) la durée a ainsi atteint secondairement un chiffre très supérieur à sa valeur initiale ; dans d'autres cas, notamment dans l'expérience X (graphique 2) ce ralentissement secondaire de la circulation pulmonaire a simplement consisté en un retour à la vitesse initiale ; enfin, dans plusieurs expé-

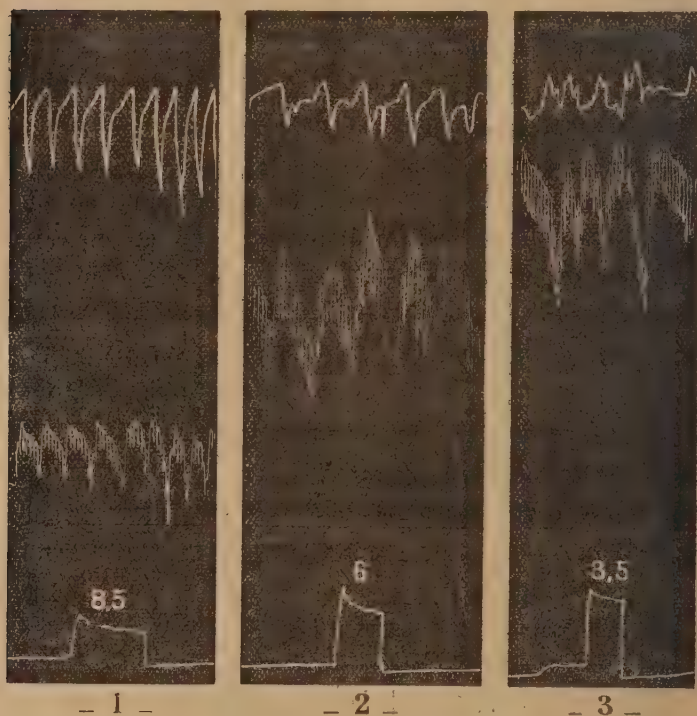
riences, la circulation pulmonaire est restée accélérée sans ralentissement secondaire jusqu'à la période d'affaiblissement toxique du cœur, où naturellement la circulation se ralentit, en même temps que la pression baisse très rapidement.

Il semble donc résulter, de la comparaison de la vitesse et de la pression que, dans une première phase, qui dans beaucoup de cas est la seule, l'augmentation de l'énergie du cœur l'emporte, au point de vue de la vitesse, sur l'augmentation de la résistance vasculaire ; plus tard la vaso-constriction déterminée par la digitale, arrive à faire échec à l'effort du cœur.

Rythme du cœur. — Sous l'influence de la digitale, le cœur ralentit ses battements dans une première phase d'ailleurs variable. Puis, quand survient la phase toxique, le cœur s'accélère de nouveau et devient en même temps arythmique. C'est là l'évolution classique du rythme du cœur sous l'action de la digitale. Mais il convient d'étudier les relations de ce rythme avec la durée de la circulation pulmonaire.

Vierordt avait remarqué, en étudiant la durée totale de la circulation chez diverses espèces animales, que le nombre de pulsations correspondant à un cycle complet est constant, soit 27. Il semblait donc admettre qu'il existe un rapport constant entre le rythme du cœur et la vitesse de la circulation. Ch.-W. Edmunds admet aussi cette hypothèse, puisqu'il considère que c'est en accélérant le rythme du cœur que la strophanthine accélère la circulation pulmonaire et cette règle paraît en effet assez bien confirmée par certaines de ses expé-

riences. Il n'en est pas ainsi dans nos recherches avec la digitatine : la diminution de la durée de la circulation pulmonaire commence souvent dès la période de



EXPÉRIENCE III. — Respiration pression artérielle et durée de la circulation pulmonaire :

1. — Avant la digitaline.
2. — Après deux injections de 1 mgr., 35 min après la première injection, phase de ralentissement du cœur.
3. — Après une troisième injection de 1 mgr., 1 h 15 après la première.

Le trait sur lequel sont inscrits les temps de circulation correspond à 30 mm. Hg. au manomètre François Franck.

ralentissement du cœur, elle persiste ou même s'accroît à la période d'accélération. Il n'y a donc dans nos expériences aucune relation fixe, soit directe, soit inverse, entre la fréquence du cœur et la durée de la circulation pulmonaire.

Les expériences de Tigerstedt sur le débit du ventricule gauche faites au moyen d'un *stromuhr* placé sur l'aorte ascendante, nous aident à comprendre ce fait. Cet auteur démontre en effet que le ventricule ne s'évacue pas complètement à chaque systole, que le volume de l'ondée systolique est variable, et que les variations de celle-ci peuvent très souvent compenser, et même au delà, les variations de la fréquence, enfin que, quand la pression artérielle est très basse, une légère augmentation de la résistance vasculaire peut amener une évacuation plus complète du cœur, le plus fort débit semblant correspondre à une résistance vasculaire moyenne.

Nous savons d'autre part que la digitaline tout en ralentissant le cœur augmente l'énergie de la systole, et que le ralentissement porte surtout sur la durée de la diastole, autrement dit que le cœur se remplit mieux et s'évacue plus complètement. L'augmentation de l'écart entre les pressions maxima et minima est un témoignage de cette action. Et même l'action vaso-constrictive de la digitale peut dans certains cas contribuer à augmenter le débit du ventricule.

Rythme respiratoire. — L'influence du rythme respiratoire nous semble moins intéressante à étudier que celle du rythme cardiaque. Stewart trouve sur un lapin normal que la durée de la circulation pulmonaire est

d'autant plus faible que la respiration est plus fréquente MM. Langlois et Desbouis disent que chez le chien « dans les conditions normales, les variations qu'on peut observer dans le rythme, respiratoire ne présentent qu'une influence des plus minimes sur la durée de la traversée pulmonaire ». Peut-être peut-on voir dans nos recherches que l'accélération de la circulation pulmonaire coïncide souvent avec un léger ralentissement du rythme respiratoire.

Les recherches que nous avons faites avec *l'hémodynamètre* sont trop peu nombreuses et leur technique est trop peu précise pour que nous puissions en faire état. Nous avons cependant constaté une augmentation nette du débit, augmentation d'ailleurs très passagère. Quant à la diminution considérable du débit qui a suivi, nous ne pouvons l'attribuer avec certitude exclusivement à la digitaline. Les résultats sont d'ailleurs ici comparables, que les pneumogastriques soient intacts ou sectionnés.

Influence du pneumogastrique. — Nous avons consacré plusieurs expériences à l'influence que la section du vague ou l'atropinisation peuvent exercer sur l'action de la digitaline sur la circulation pulmonaire.

Mais il faut tout d'abord rechercher quelle est à ce point de vue l'influence de l'atropine ou de la vagotomie chez un animal normal. Pour Stewart, la section des vagues détermine un allongement du temps de la circulation pulmonaire, qui peut dépendre en partie de changements mécaniques ou chimiques produits dans la respiration, comme aussi à la suppression d'impul-

sions qui affectent plus directement la résistance vasculaire dans le poumon ou l'activité du cœur. Cependant, il a trouvé aussi une diminution de la durée de la circulation après la section des deux vagues, diminution qu'il attribue à l'augmentation de la fréquence du cœur. Pour nous, nous constatons, chaque fois que la vagotomie ou l'injection d'atropine a été faite avant l'injection de digitaline, une diminution nette de la durée de la circulation pulmonaire, qui peut dépasser une seconde (expériences V, VI, VII). Une seule fois, dans l'expérience VIII, nous n'observons pas, après l'injection d'atropine, d'accélération de la circulation pulmonaire; mais dans ce cas il n'y eut pas, après l'injection d'atropine, l'accélération du cœur que nous constatons dans les autres expériences.

Nous avons plusieurs fois combiné dans nos recherches la vagotomie double et l'injection d'atropine. C'est qu'en effet ces deux opérations ne sont pas rigoureusement équivalentes. L'atropine laisse intactes les fibres accélératrices du vague et celles qui sont destinées au poumon. Pawlow a démontré que la section des vagues, même chez les animaux atropinisés, détermine une augmentation de la pression. Notre expérience VII a pour but de savoir si, au point de vue de la durée de la circulation pulmonaire, l'injection d'atropine produit le même effet que la vagotomie : dans ce cas il n'y a eu aucune différence sensible.

Dans les expériences IV et IX nous avons pratiqué une injection de 1 milligramme de digitaline avant toute vagotomie ou injection d'atropine et nous avons obtenu,

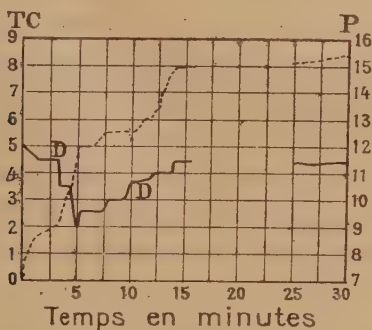
comme de règle, une diminution de la durée de circulation pulmonaire. Dans IV, où l'accélération de la circulation après la digitale est peu marquée, cette accélération s'accroît brusquement : mais dans ce cas on peut se demander si la nouvelle accélération après la vagotomie n'est pas simplement due à la continuation d'effet de la digitaline. Dans l'expérience IX, la diminution de la durée de circulation est beaucoup plus nette après l'injection de digitaline ; mais après une injection de 5 milligrammes d'atropine d'abord, après la vagotomie double ensuite, on ne constate aucune modification nouvelle.

Voyons maintenant les expériences dans lesquelles la vagotomie ou l'injection d'atropine ont précédé l'injection de digitaline : V, VI, VIII. En V et VI il se produit après la vagotomie ou l'atropine une accélération que ne modifie pas l'injection consécutive de digitaline ; un peu plus tard la circulation pulmonaire tend à se ralentir un peu de nouveau, mais ce ralentissement est peu marqué. En VIII, comme nous l'avons déjà dit, il n'y a pas d'accélération par l'atropine, mais non plus par la digitaline consécutive : on constate seulement un léger ralentissement de la circulation pulmonaire.

Il semble donc que les effets, d'ailleurs similaires, de la digitaline et de la vagotomie au point de vue de la rapidité de la circulation pulmonaire ne peuvent s'additionner ; quand on a obtenu par l'un de ces procédés une accélération notable, on ne peut obtenir par l'autre une nouvelle accélération. Il semble que la section du vague augmente le tonus du cœur en supprimant, en même

temps que l'action modératrice, l'action cardio-atonique que celui-ci exerce sur le cœur, et que, ce tonus étant porté à son maximum, la digitaline ne peut rien y ajouter. Et l'inverse se produirait quand c'est l'injection de digitaline qui précède l'injection d'atropine.

Cette explication est complétée, et peut-être confirmée,



EXPÉRIENCE X. — Trait plein : durée de la circulation pulmonaire.

Trait pointillé : pression artérielle en cm. Hg.

D : injection de 1 milligramme de digitaline.

par notre expérience X. Ici la vagotomie a été faite une heure environ avant l'expérience. L'injection de digitaline pratiquée alors a montré nettement ses effets habituels, c'est-à-dire une accélération des plus nettes suivie, au bout de dix à quinze minutes, d'un ralentissement secondaire non moins net : la durée de circulation revenant alors à son chiffre initial. C'est que dans cette expérience, le tonus du cœur s'est de nouveau abaissé après la vagotomie, ce qui permet à la digitaline d'exercer son action cardio-tonique normale.

Quant au ralentissement secondaire de la circulation

pulmonaire, il peut se produire chez les animaux vagotomisés récemment ou longtemps à l'avance, aussi bien que chez les animaux normaux.

Ces diverses expériences montrent donc que l'accélération pulmonaire par la digitaline dépend étroitement de l'état du cœur au moment de l'injection.

Influence de la dose de digitaline employée. — Dans nos deux premières expériences nous avons employé des doses fortes et massives de digitaline ; dans les suivantes nous avons employé des doses plus faibles (quoique encore bien supérieures aux doses thérapeutiques). Dans ces cas les effets accélérateurs de la digitaline sur la circulation pulmonaire, paraissent plus nets et plus durables. Quand on emploie des doses successives, si la nouvelle injection est faite au moment où la circulation commence à se ralentir, on observe en général une nouvelle accélération, mais, en raison de l'accumulation des doses, il est difficile de dissocier ce qui revient à chaque injection.

Influence des injections de peptone. — Nous ne pensons pas que ces injections préalables constituent une grosse cause d'erreur pour l'interprétation de nos expériences. Peut-être peut-on dire cependant que l'action dépressive que cette substance exerce sur le cœur a contribué à rendre plus nette l'accélération de la circulation pulmonaire par la digitaline, et a ainsi rapproché nos expériences des conditions dans lesquelles la digitaline est administrée en thérapeutique.

Les résultats que nous venons d'exposer paraissent en désaccord sur quelques points avec certaines des recher-

ches que nous avons exposées dans notre chapitre d'historique.

Notons tout d'abord que seul Ch.-W. Edmunds a fait quelques mesures directes de la traversée pulmonaire ; les autres recherches portent sur le débit de la grande circulation ; mais comme on ne saurait concevoir une différence très marquée et durable entre le débit des deux ventricules, nous pouvons comparer ces diverses recherches aux nôtres.

Kramnik aboutit à des conclusions assez superposables en somme aux nôtres : doses faibles, accélération ; doses fortes, ralentissement.

Edmunds trouve aussi une accélération de la circulation pulmonaire, bientôt suivie d'un ralentissement mais les modifications, qui se chiffrent par cinquièmes de seconde, sont beaucoup moins nettes que dans nos expériences. Les phénomènes sont de même ordre, mais beaucoup plus nets avec la strophantine. Sur la circulation générale, soit périphérique, soit splanchnique, les résultats, qui concorderaient avec ceux de Gottlieb, et Magnus, appellent certaines réserves, si l'on se reporte à ce que nous avons dit de la méthode de Hering-Stewart appliquée à la grande circulation ; c'est ainsi que l'auteur injectant la solution salée hypertonique dans la carotide externe, il n'est nullement certain que la solution n'ait pu gagner la veine mésentérique supérieure par une autre voie que celle des réseaux splanchniques. Et de fait les différences de temps après et avant la digitaline ne dépassent pas les variations normales notées par Stewart.

Parmi les recherches qui paraissent contredire les nôtres, nous plaçons Gottlieb et Magnus, bien que ces auteurs déclarent formellement que tous les digitaliques accélèrent le courant sanguin ; mais leurs expériences tendent plutôt à démontrer le contraire en ce qui concerne du moins la digitoxine ; mais ces auteurs ont employé des doses extrêmement fortes, et, en ce qui concerne les autres digitaliques, le résultat est douteux puisqu'il y a augmentation du débit veineux périphérique et diminution du débit veineux splanchnique. Peut-être des doses plus faibles de digitoxine eussent-elles produit un résultat analogue.

Enfin des expériences de Tigerstedt, qui sont les plus intéressantes, ayant été faites avec un stromule placé sur l'aorte ascendante, ce qui se dégage le plus nettement, c'est la diminution du débit qui a fait comparer par l'auteur, dans certains cas, l'action de la digitaline à celle de l'adrénaline. Mais nous remarquerons tout d'abord que C. Tigerstedt s'est servi dans ses recherches de doses bien supérieures aux nôtres. De plus dans certaines de ses expériences, C. Tigerstedt a constaté une phase d'augmentation, du débit du cœur, plus ou moins nette précédant la phase de diminution, et parfois même un parallélisme complet entre la courbe de la pression et la courbe du débit. Il est intéressant de noter que dans ces expériences la pression initiale est bien plus basse (soit en moyenne 41 mm. Hg) que dans celles où il survient d'emblée une diminution du débit (moyenne 78 mm. Hg). R. Tigerstedt a d'ailleurs fait remarquer à propos de ces mêmes expériences que, sans

exception, la digitaline augmente parfois beaucoup le travail du cœur quand la pression du début est basse, tandis que, avec les doses employées, et quand la pression initiale est haute, le travail du cœur diminue. Il est donc possible, que d'une part les doses employées, d'autre part l'état du cœur au moment de l'injection de digitaline, expliquent dans une certaine mesure les différences entre les résultats de C. Tigerstedt et les nôtres.

Digitale et travail du cœur. — Nous n'avons pas pour but de rechercher l'action de la digitaline sur le travail du cœur ; certains auteurs admettent une augmentation, d'autres, une diminution ; tous trouvent dans la modification du travail qu'ils admettent une explication satisfaisante des bons effets thérapeutiques de la digitale, car les premiers voient la circulation plus active, tandis que les seconds voient la diminution de l'effort et de la fatigue du cœur. Nos expériences ne nous permettent pas d'évaluer le travail du cœur en chiffres absolus ; mais dans tous les cas nous avons constaté une augmentation du travail du cœur, puisqu'il y avait augmentation simultanée de la pression et de la vitesse, par conséquent du débit. Si nous nous en tenons à l'opinion de Tigerstedt, nous devons admettre que c'est aussi ce qui se passe dans l'administration thérapeutique de la digitaline. L'augmentation par la digitaline de la somme de travail que le cœur est capable de fournir dans un temps donné, autrement dit de la puissance du cœur, est, croyons-nous, la théorie qui explique le mieux l'effet thérapeutique du médicament.

Comparaison de la digitaline et de l'adrénaline au



Durée de la circulation pulmonaire sous l'influence de l'adrénaline. — A, mesure du temps en seconde; B, tracé pneumographique; C, tracé manométrique; D, signal indiquant la durée de la circulation pulmonaire. Adr. Injection de un centimètre cube d'adrénaline Clin au centième.

point de vue de l'influence sur la durée de la circulation pulmonaire. — Plusieurs auteurs ont tenté d'établir un parallèle entre les deux substances. Tigerstedt dit que le ralentissement de la circulation générale par la digitaline est parfois comparable à celui que détermine l'adrénaline. Inversement Edmunds, ayant trouvé que l'adrénaline, chez le chien, abrège légèrement la durée de la circulation pulmonaire, range cette substance dans la série digitalique.

Nous ne pouvons comparer nos expériences qu'à celles de MM. Langlois et Desbouis (1) puisque nous avons suivi de tous points la technique de ces auteurs. Le tracé que nous publions, et qui est emprunté à leur travail, montre combien l'action de la digitaline diffère de celle de l'adrénaline : celle-ci produit un ralentissement énorme de la circulation pulmonaire, tandis que la digitaline est essentiellement caractérisée par une accélération.

1. P. Langlois et G. Desbouis. Sur la vitesse de la circulation pulmonaire. *Jour. de physiol. et de path. gén.*, 1912, XIV, p. 282.

CONCLUSIONS

L'étude des modifications du temps de circulation pulmonaire sous l'influence de la digitaline, n'a été faite jusqu'ici que par Ch. W. Edmunds. Comme les conclusions de cet auteur ne sont basées que sur deux ou trois expériences, nous avons cru devoir reprendre cette question. Nos expériences, qui comprennent un total de près de 500 lectures de durée de circulation pulmonaire, nous conduisent aux conclusions suivantes :

La digitaline détermine une diminution nette du temps que met le sang à parcourir le circuit pulmonaire, diminution qui coïncide avec l'augmentation de la pression aortique, et n'affecte aucune relation avec les modifications du rythme du cœur.

Ce raccourcissement du temps de circulation est parfois suivi d'une phase d'allongement, c'est-à-dire de ralentissement, tandis que la pression continue de monter ou tout au moins se maintient ; le ralentissement peut être considérable, surtout avec de fortes doses : le plus souvent, c'est un simple retour à la vitesse du début ; enfin il peut manquer complètement. Il est dû à l'action vaso-constrictive de la digitaline.

Enfin, dans une troisième phase, la vitesse et la pression diminuent rapidement et parallèlement par suite de l'affaiblissement toxique du cœur.

La phase de diminution du temps de circulation pulmonaire ne peut être provoquée par la digitaline quand on a déjà, par la vagotomie ou l'injection d'atropine, réalisé cette diminution. Mais, si la vagotomie est faite une heure environ avant l'expérience, la digitaline produit son effet habituel.

La vagotomie, faite une heure avant l'expérience ou immédiatement, n'a pas d'action sur la phase de ralentissement secondaire de la circulation pulmonaire.

Vu : le Doyen,
LANDOUZY

Vu : le Président de la thèse,
ROGER

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie
L. LIARD

BIBLIOGRAPHI

- ACKERMANN. — Ueber die physiologischen Wirkungen der Digitalis auf den Kreislauf und die Temperatur. Deutsche Archiv. für klin. Med. Vol. II, 1873.
- AINSER ET LOHE. — Versuche über die Kreislaufsdauer bei Reizung und Durchschneidung der Nervi vagi. Zeitschr. für rat. Med. 1868.
- BAYET. — La circulation pulmonaire, Th. Bruxelles, 1892.
- BLAKE. — On the action of Digitalis, 1884-85. Journal of Physiol., p. 365, vol. 4.
- BRADFORD ET DEAN. — The pulmonary circulation. Journ. of physiol, 1894, vol. 16, p. 34.
- WALLIS EDMUNDS (CH.) — The influence of Digitalis, Strophanthus and Adrenalin upon the velocity of the blood current. Amer Journ. of physiol, 1907, Vol. XVIII.
- FRANÇOIS FRANCK. — Analyse expérimentale de l'action de la digitale sur la fréquence, le rythme et l'énergie du cœur. Clinique de la Charité du professeur Potain. 1894.
- GERHARDT. — Ueber Einwirkung von Arzneimitteln auf den kleinen Kreislauf, Verh des XX, Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden, 1902.
- GOTTLIEB ET MAGNUS. — Ueber die Gefasswirkung der Körper der Digitalisgruppe. Arch. f. exper. Pathol. und Pharmakol. Vol. 47, 1900.
- GOTTLIEB ET MAGNUS. — Ueber den Einfluss der Digitaliskörper auf die Hirnzirkulation Arch. f. exper. Pathol. und Pharmakol. Vol. 48, 1901.

- HEGER. — Action de la digitaline sur la circulation pulmonaire. Bull. de l'Acad. de Belgique, 1892.
- HEINZ.(R.) — Handbuch der experimentellen Pathologie und Pharmakologie, t. II, 1^{re} partie (1906).
- HEMMETER. — Med. Record, 1891. XL.
- HERING (Ed). — Versuche, die Schnelligkeit des Blutlaufs und der Absondermrg zu bestimmen Zeitschr. f. Physiol., 1829.
- HERING (Ed). — Versuche uber einige Momente die auf die Schnelligkeit des Blutes Einfluss haben Arch. f. physiol. Heilkunde, 1853. XII.
- HERMAN. — Zur Bestimmung der Umlaufszeit des Blutes. Pflügers Archiv. Vol. 33.
- HURTHLE. — Ueber den gegenartigen Stand und die Lehre von den Problemen der Blutbewegung. Deutsche mediz Wochensch., 1904.
- JOHANSSON ET TIGERSTEDT. — Ueber die gegenseitigen Beziehungen des Herzens und der Gefässe. Skand.Arch. f. Physiol. Vol. I et II.
- JOLYET ET TAUZIAC. — Capacités relatives des systèmes circulatoires de la grande et de la petite circulation. Labor. de Med. exper. Bordeaux 1880.
- KLUG. — Ueber die Wirkung des Digitalins auf die Blutgefasse und das Herz. Dubois. Arch. 1880.
- KRAMNIK. — Moskauer pharmakologische Arbeiten, cité in Virchow Hirschs Jahresbericht, 1876.
- VON KRIES. — Ueber die Bestimmung des Mitteldrucks durch das Quecksilbersmanometer. Dubois Arch. 1878.
- P. LANGLOIS ET G. DESBOUIS. — Sur la vitesse de la circulation pulmonaire (premier mémoire, adrénaline, pneumogastrique). Journal de physiol. et de path. gén., XIV, 2 mars 1912.
- P. LANGLOIS, G. DESBOUIS ET J. STREHAIANO. — C. R. Société de Biologie, 27 avril 1912.
- LAUDER-BRUNTON ET TUNNICLIFFE. — On the cause of the rise of the blood pressure produced by digitalis. Journal of physiol., 1896, vol. XX.

- LORTET. — Recherches sur la vitesse du cours du sang, Paris, 1867.
- MEYER (E.). — Procédé spectroscopique pour l'étude de la vitesse moyenne de la circulation. Bulletin de la Société de Biologie, 1892, p. 963.
- MELLIN. — Ueber die Einwirkung einiger Gifte auf den Kleinen Kreislauf. Skand. Arch. f. Physiol., 1904.
- NIKOLAIDES. — Über die Anwendung der Stromuhr unter Beihilfe des Peptons Dubois Archiv. 1882.
- OPENCHOWSKI. — Das Verhältniss des kleinen Kreislauf gegenüber einigen pharmakologischen Agentien, besonders gegen die Digitalisgruppe. Zeitschr. für klin. Med., vol. 16.
- PALDBROCK. — Ueber die Beeinflussung der Gefässe überlebender organe warmblütiger Tiere durch pharmakologische Agentien. Arb. d. pharmakol. Instit. zu Dorpat, vol. 13, 1890.
- PLUMIER (L.). — Action de la digitoxine, de la digitaline et de l'alcool sur la circulation pulmonaire. Journal de Physiol. et Path. gén., 1905.
- POUCHET (G.). — Leçons de pharmacol., 4^e et 5^e séries, 1904.
- RICHET. — Dictionnaire de physiologie. Articles: Cheval (*Arloing*), Circulation (*Fredericq*), Digitale (*Pouchet*).
- STEWART. — Researches on the circulation time in organs and on the influences which affect it. Journal of Physiol., 1894, vol. XV.
- TIGERSTEDT (C.). — Zur Kenntniss der Einwirkung von Digitalis und Strophantus auf den Kreislauf. Skand. Arch. f. Physiol., vol. XX.
- TIGERSTEDT (R.). — Der kleine Kreislauf. Ergebnisse der Physiol., 1903.
- Der arterielle Blutdruck. Ergebnisse der Physiol., 1907.
 - Die Geschwindigkeit des Blutes in den Arterien. Ergebnisse der Physiol., 1905.
- VIERORDT. — Die Erscheinungen und Gesetze der Stromgeschwindigkeit des Blutes. Francfort, 1858.

- Das Abhängigkeitsgesetz der mittleren Kreislaufzeiten von den mittleren Pulsfrequenz. Archiv. f. physiol. Heilkunde, 1858.

VOLKMANN. — Die Hamodynamik. Leipzig, 1850.

WOOD (H.-C.). — A physiological study of the pulmonary circulation. Amer. journal of physiol., vol. 6.

WOLFF. — Ueber die Umlaufgeschwindigkeit des Blutes im Fieber. Arch. phys., 1885, XIX.

